

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamotrix, 25 mg, tabletki
Lamotrix, 50 mg, tabletki
Lamotrix, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lamotrix, 25 mg
Każda tabletką zawiera 25 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Lamotrix, 50 mg
Każda tabletką zawiera 50 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Lamotrix, 100 mg
Każda tabletką zawiera 100 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka
Białe, okrągłe, obustronnie wypukłe tabletki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

- Leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
- Napady związane z zespołem Lennox-Gastauta. Produkt Lamotrix jest stosowany w leczeniu skojarzonym, ale może być stosowany 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.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Dorośli w wieku 18 lat i powyżej

- Zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresji (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Lamotrix nie jest wskazany w doraźnym leczeniu epizodów manii ani depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Jeśli obliczona dawka lamotryginy (na przykład w leczeniu dzieci z padaczką lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby) nie zawiera się w określonej liczbie całych tabletek, to w takim przypadku należy podawać dawkę odpowiadającą mniejszej liczbie całych tabletek.

Ponowne rozpoczynanie leczenia

W przypadku ponownego rozpoczynania leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przegrali stosowanie lamotryginy z jakiegokolwiek przyczyny, należy ocenić potrzebę stopniowego zwiększania dawki do 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 dawki podtrzymującej. Jeśli czas od przerywania stosowania lamotryginy jest dłuższy niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki produktu Lamotrix do dawki podtrzymującej.

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

Padaczka

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

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

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia:	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50 - 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów konieczne 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 należy stosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 25-50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitaliem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ rytonawirem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200–400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów konieczne 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 zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50 - 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1–15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, maksymalna dawka podtrzymująca: 200 mg/dobę.
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 leki.	0,15 mg/kg/dobę (raz na dobę)	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę)	1–5 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,3 mg/kg/dobę 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/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5–15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 1,2 mg/kg/dobę 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 lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1–10 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

Aby zapewnić podawanie właściwej dawki terapeutycznej, należy monitorować masę ciała dziecka, a w razie jej zmiany należy odpowiednio dostosować dawkę. U pacjentów w wieku od dwóch do sześciu lat prawdopodobnie wymagane będzie zastosowanie dawek podtrzymujących z górnego zakresu zalecanego przedziału dawkowania.

Kiedy uzyska się kontrolę objawów padaczki w leczeniu skojarzonym, można odstawić jednocześnie stosowane inne leki przeciwpadaczkowe i kontynuować leczenie produktem Lamotrix w monoterapii.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w terapii skojarzonej napadów częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Z tego względu nie zaleca się stosować produktu Lamotrix u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeśli jest to klinicznie uzasadnione i decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

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

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Tydzień 5	Docelowa dawka stabilizująca (Tydzień 6)*
Lamotrygina stosowana w monoterapii LUB w leczeniu skojarzonym BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg/dobę – zwykle stosowana dawka docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź kliniczną. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Dawki w zakresie 100–400 mg/dobę stosowano w badaniach klinicznych
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę – zwykle stosowana dawka docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź kliniczną. (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) W zależności od odpowiedzi klinicznej można zastosować maksymalną dawkę 200 mg/dobę
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ rytonawirem	50 mg/dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	300 mg/dobę w tygodniu 6., zwiększona do zwykle stosowanej dawki docelowej 400 mg/dobę w tygodniu 7., jeśli konieczne do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej (w dwóch dawkach podzielonych)
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy stosować schemat leczenia, taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				

*Docelowa dawka stabilizująca zależy od reakcji na leczenie.

Tabela 4: Dorośli w wieku 18 lat i starsi – całkowita dobową dawkę lamotryginy podtrzymującą stabilizację w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, po odstawieniu jednocześnie stosowanych leków.

Kiedy docelowa dawka podtrzymująca zostanie osiągnięta, można odstawić inne produkty lecznicze zgodnie z poniższym schematem.

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed odstawieniem)	Tydzień 1 (rozpoczynanie odstawiania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne*
Odstawienie walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Podczas odstawiania walproinianu należy dawkę stabilizującą podwoić, lecz nie zwiększać o więcej niż 100 mg na tydzień	100 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (200 mg/dobę) (w dwóch dawkach podzielonych)	
	200 mg/dobę	300 mg/dobę	400 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (400 mg/dobę)
Odstawienie induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie odstawiania: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	400 mg/dobę	400 mg/dobę	300 mg/dobę	200 mg/dobę
	300 mg/dobę	300 mg/dobę	225 mg/dobę	150 mg/dobę
	200 mg/dobę	200 mg/dobę	150 mg/dobę	100 mg/dobę
Odstawianie leków, które w znaczącym stopniu NIE hamują ani NIE indukują glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w trakcie odstawiania leków, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	Należy kontynuować leczenie dawką docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg/dobę; w dwóch dawkach podzielonych) (zakres dawek 100-400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących leki o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), zalecanym schematem leczenia jest początkowe utrzymanie obecnie przyjmowanej dawki lamotryginy i dostosowanie terapii w zależności od odpowiedzi klinicznej.				

*Dawkę można w razie potrzeby zwiększyć do 400 mg/dobę.

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

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

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy	Tydzień 1 (rozpoczynanie włączania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne
--------------------	---	-------------------------------------	-----------	----------------------

	(przed dołączeniem)			
Włączenie do leczenia walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować w przypadku dołączania walproinianu, bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	200 mg/dobę	100 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (100 mg/dobę)	
	300 mg/dobę	150 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (150 mg/dobę)	
	400 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (200 mg/dobę)	
Włączanie do leczenia induktorów glukuronidacji lamotryginy u pacjentów NIE przyjmujących walproinianu (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie dołączania do terapii bez walproinianu: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	200 mg/dobę	200 mg/dobę	300 mg/dobę	400 mg/dobę
	150 mg/dobę	150 mg/dobę	225 mg/dobę	300 mg/dobę
	100 mg/dobę	100 mg/dobę	150 mg/dobę	200 mg/dobę
Dołączenie do terapii leków, które w znaczącym stopniu NIE hamują ani NIE indukują glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w trakcie dołączania do terapii leków, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	Utrzymywać dawkę docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg/dobę; zakres dawek 100–400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia, taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				

Przerwanie leczenia produktem Lamotrix u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

W badaniach klinicznych po nagłym przerwaniu leczenia lamotryginą nie zwiększała się częstość, nasilenie czy rodzaj działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Dlatego u tych pacjentów można przerwać stosowanie lamotryginy bez stopniowego zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Nie zaleca się stosowania produktu Lamotrix u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w przeprowadzonym randomizowanym badaniu z odstawieniem leku wykazano brak znamiennej skuteczności oraz zgłoszono zwiększoną liczbę zachowań samobójczych (patrz punkt 4.4 i 5.1).

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Lamotrix w szczególnych grupach pacjentów

Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne

Stosowanie połączenia etynyloestradolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około

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

Rozpoczynanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczonych induktorami glukuronidacji lamotryginy

W większości przypadków dawka podtrzymująca lamotryginy będzie wymagać nawet dwukrotnego zwiększenia (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zaleca się, aby po rozpoczęciu stosowania hormonalnego środka antykoncepcyjnego, dawkę lamotryginy zwiększyć o 50 do 100 mg/dobę co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Zwiększanie dawek nie powinno wykraczać poza ten zakres, chyba że odpowiedź kliniczna wymaga zastosowania większych dawek.

Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w osoczu przed i po rozpoczęciu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych w celu potwierdzenia utrzymania początkowego stężenia lamotryginy. W razie konieczności należy dostosować dawkę. U kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne zgodnie ze schematem, w którym przez jeden tydzień przyjmowany jest produkt leczniczy niezawierający substancji czynnej („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w 3. tygodniu stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Z tego względu, jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji; patrz punkt 4.4 i 4.5).

Przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczonych induktorami glukuronidacji lamotryginy

W większości przypadków dawka podtrzymująca lamotryginy będzie wymagać zmniejszenia nawet o 50% (patrz punkt 4.4 i 4.5). Zalecane jest stopniowe zmniejszanie dawek dobowych lamotryginy o 50 do 100 mg/dobę co tydzień (nie przekraczając 25% całkowitej dawki stosowanej w ciągu tygodnia) w ciągu 3 tygodni, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje inaczej. Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w osoczu przed i po przerwaniu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych w celu potwierdzenia utrzymania początkowego stężenia lamotryginy. U kobiet chcących zaprzestać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych zgodnie ze schematem, w którym przez jeden tydzień przyjmowany jest produkt leczniczy niezawierający substancji czynnej („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w 3. tygodniu stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. W pierwszym tygodniu po całkowitym zaprzestaniu stosowania tabletek antykoncepcyjnych nie należy pobierać próbek w celu oceny stężeń lamotryginy.

Rozpoczynanie stosowania lamotryginy u pacjentek już przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne.

Dawki należy zwiększać zgodnie z zalecanym schematem dawkowania zamieszczonym w tabelach.

Rozpoczynanie i przerywanie stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych u pacjentek już przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i LECZONYCH induktorami glukuronidacji lamotryginy

Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem

W przypadku dołączenia lamotryginy do obecnie stosowanego leczenia atazanawirem/rytonawirem, dostosowanie schematu dawkowania na etapie zwiększania dawki lamotryginy może nie być konieczne. U pacjentów przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i niestosujących induktorów glukuronidacji, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy w przypadku

dołączenia leczenia atazanawirem/rytonawirem lub jej zmniejszenie w przypadku zakończenia leczenia atazanawirem/rytonawirem. W celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy, przed i w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia atazanawirem/rytonawirem, należy sprawdzić stężenie lamotryginy w osoczu (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z lopinawirem/rytonawirem

W przypadku dołączenia lamotryginy do obecnie stosowanego leczenia lopinawirem/rytonawirem, dostosowanie schematu dawkowania na etapie zwiększania dawki lamotryginy może nie być konieczne. U pacjentów przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i niestosujących induktorów glukuronidacji, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy w przypadku dołączenia leczenia lopinawirem/rytonawirem lub jej zmniejszenie w przypadku zakończenia leczenia lopinawirem/rytonawirem. W celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy, przed i w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia lopinawirem/rytonawirem, należy sprawdzić stężenie lamotryginy w osoczu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie jest konieczne dostosowywanie zalecanego schematu dawkowania. Farmakokinetyka lamotryginy u pacjentów w podeszłym wieku nie różni się znacząco od farmakokinetyki lamotryginy u pacjentów młodszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lamotrix u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek początkowe dawki lamotryginy zależą od rodzaju stosowanych jednocześnie produktów leczniczych; u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek skuteczna może okazać się mniejsza dawka podtrzymująca (patrz punkt 4.4 i 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Dawkę początkową, dawkę w okresie zwiększania i dawkę podtrzymującą u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (stopień B według klasyfikacji Child-Pugh) należy zmniejszyć o około 50%, natomiast u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (stopień C według klasyfikacji Child-Pugh) o około 75%. Dawki w okresie zwiększania i dawki podtrzymujące należy dostosować do odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2).

Sposób podawania

Tabletki Lamotrix należy połknąć w całości, nie należy ich rozgryzać ani rozkruszać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna

Zgłaszano niepożądane reakcje skórne, które występowały zwykle w ciągu pierwszych 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. Większość przypadków wysypki ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie, jednak zgłaszano także ciężkie przypadki wysypki, wymagające hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmowały one potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi (DRESS), znany również jako zespół nadwrażliwości (HSS) (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów przyjmujących lamotryginę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, częstość wysypek skórnych o znacznym

nasileniu wynosiła około 1 na 500 pacjentów z padaczką. U około połowy tych przypadków stwierdzono zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000). W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi częstość wysypki o znacznym nasileniu wynosiła około 1 na 1000 przypadków.

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

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

Oprócz tego, ogólne ryzyko wysypki wydaje się wyraźnie związane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i niezgodnym z zaleceniami zbyt szybkim zwiększaniem dawki (patrz punkt 4.2),
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

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

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka i odstawić leczenie produktem Lamotrix, dopóki nie wyjaśni się, że wysypka nie jest związana ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem Lamotrix, u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą, chyba że potencjalne korzyści przeważają znacznie nad ryzykiem. Jeśli u pacjenta po zastosowaniu lamotryginy wystąpił zespół Stevensa-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka lub zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi, leczenia lamotryginą nigdy nie należy wznowiać.

Zgłaszano również wysypkę w przebiegu zespołu nadwrażliwości, związanego z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby oraz jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8). Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne i, rzadko, może prowadzić do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Lamotrix, jeśli nie można ustalić innej etiologii.

W większości przypadków jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych było przemijające po odstawieniu leku, jednak u wielu pacjentów nawracało po ponownym podaniu lamotryginy. Ponowne podanie lamotryginy powodowało szybki nawrót objawów, często o większym nasileniu. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przerwali je z powodu wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z wcześniejszym stosowaniem lamotryginy.

Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych wykazała również niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają zwiększonego ryzyka po zastosowaniu lamotryginy.

Pacjentów należy ściśle kontrolować ze względu na możliwość wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o konieczności porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

U pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, nasilenie objawów depresji i (lub) zdarzeń związanych z samobójstwem mogą wystąpić niezależnie od tego, czy przyjmują oni leki stosowane w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, w tym produkt Lamotrix. Dlatego pacjentów przyjmujących produkt Lamotrix w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych należy ściśle kontrolować ze względu na możliwość nasilenia objawów klinicznych choroby (w tym pojawienia się nowych objawów) oraz wystąpienia zdarzeń związanych z samobójstwem, szczególnie na początku leczenia lub w trakcie zmian dawkowania. Niektórzy pacjenci, u których już wcześniej wystąpiły zachowania lub myśli samobójcze, młodzi dorośli, lub pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały znacznie nasilone myśli samobójcze, mogą być w grupie zwiększonego ryzyka myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni podczas leczenia pozostawać pod ścisłą kontrolą.

U pacjentów, u których wystąpi nasilenie objawów klinicznych choroby (w tym nowe objawy) i (lub) pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą znacznie nasilone, pojawią się nagle, lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta, należy rozważyć zmianę schematu leczenia, w tym możliwość przerwania leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy

Zastosowanie połączenia etynyloestradiolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i przez to zmniejszenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.5). Zmniejszenie stężenia lamotryginy powodowało utratę kontroli napadów padaczki. W większości przypadków, po stopniowym zwiększaniu dawki, konieczne będą większe (nawet dwukrotnie) dawki podtrzymujące lamotryginy do uzyskania maksymalnej reakcji na leczenie. W przypadku kobiet przerywających stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, klirens lamotryginy może się zmniejszyć o połowę. Zwiększone stężenie lamotryginy może wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych zależnych od dawki. Dlatego pacjentki należy kontrolować.

U kobiet, które nie otrzymują obecnie induktorów glukuronidacji lamotryginy, a stosują hormonalne środki antykoncepcyjne, w schemacie dawkowania z jednym tygodniem bez substancji czynnej (na przykład „tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), w tygodniu leczenia bez substancji czynnej występuje stopniowe, przemijające zwiększenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.2). Tego rodzaju zmiany stężeń lamotryginy mogą wiązać się z wystąpieniem działań niepożądanych. Z tego względu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji).

Nie badano interakcji między innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, jednak mogą one mieć podobny wpływ na parametry farmakokinetyczne lamotryginy.

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych środków antykoncepcyjnych

Badania interakcji z udziałem 16 zdrowych ochotniczek wykazały, że w przypadku jednoczesnego podawania lamotryginy i hormonalnego środka antykoncepcyjnego (połączenie etynyloestradiolu/lewonorgestrelu) następuje nieznaczne zwiększenie klirensu lewonorgestrelu oraz zmiany stężenia FSH oraz LH w surowicy (patrz punkt 4.5). Nie jest znany wpływ tych zmian na aktywność owulacyjną jajników. Nie można jednak wykluczyć możliwości zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek przyjmujących leki hormonalne jednocześnie z lamotryginą. Z tego względu pacjentki należy poinformować o konieczności niezwłocznego powiadamiania lekarza w przypadku wystąpienia zmian w przebiegu cyklu miesięczkowego, takich jak pojawienie się krwawienia międzymiesiączkowego.

Reduktaza dihydrofolianowa

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

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach, w których pojedynczą dawkę podawano pacjentom ze schyłkową niewydolnością nerek, stężenia lamotryginy w osoczu nie zmieniły się istotnie. U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek może kumulować się metabolit glukuronidowy; dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Pacjenci stosujący inne produkty zawierające lamotryginę

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

Rozwój dziecka

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

Środki ostrożności w leczeniu padaczki

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie produktu Lamotrix może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeśli leczenie produktem Lamotrix nie musi być nagle przerwane ze względów bezpieczeństwa (np. z powodu wysypki), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni.

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

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

Objawy napadów mioklonicznych mogą się nasilić po zastosowaniu lamotryginy.

Dane wskazują, że odpowiedź na leczenie w połączeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż w przypadku połączenia z lekami przeciwpadaczkowymi nieindukującymi enzymów. Przyczyny nie są znane.

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

Środki ostrożności w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli

i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi i innymi zaburzeniami psychicznymi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylotransferazy. Brak dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub hamowanie aktywności wątrobowych enzymów utleniających podczas metabolizmu leków i istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między lamotryginą i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie znikome i mało prawdopodobne, aby miało istotne konsekwencje kliniczne.

Tabela 6: Wpływ innych produktów leczniczych na glukuronidację lamotryginy

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

* W celu uzyskania informacji dotyczących schematu dawkowania patrz punkt 4.2.

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

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

Walproinian hamuje glukuronidację lamotryginy, zmniejsza metabolizm lamotryginy i prawie dwukrotnie wydłuża średni okres półtrwania lamotryginy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie walproinian, należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Niektóre leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon), które indukują enzymy metabolizujące leki w wątrobie, powodują indukcję glukuronidacji lamotryginy i przyspieszają jej metabolizm. U pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę, karbamazepinę, fenobarbital lub prymidon, należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

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

Opisywano w literaturze zmniejszenie stężenia lamotryginy podczas jej podawania w połączeniu z

okskarbazepiną. Jednak w badaniu prospektywnym, w którym zdrowym dorosłym ochotnikom podawano 200 mg lamotryginy i 1200 mg okskarbazepiny, okskarbazepina nie zmieniała metabolizmu lamotryginy, a lamotrygina nie zmieniała metabolizmu okskarbazepiny. Z tego względu u pacjentów otrzymujących skojarzone leczenie z okskarbazepiną, należy zastosować schemat dawkowania dla leczenia skojarzonego bez walproinianu i bez induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.2).

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

Jak wynika z analizy retrospektywnej stężeń w osoczu u pacjentów otrzymujących lamotryginę zarówno z gabapentyną, jak i bez gabapentyny, gabapentyna nie zmienia klirensu lamotryginy.

Możliwe interakcje między lewetyracetamem i lamotryginą oceniano na podstawie analiz stężeń obydwu substancji w surowicy podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Dane te wskazują, że lamotrygina nie wpływa na farmakokinetykę lewetyracetamu i że lewetyracetam nie wpływa na farmakokinetykę lamotryginy.

Na stężenia lamotryginy w osoczu w fazie stacjonarnej nie wpływało równoczesne podawanie pregabaliny (200 mg, 3 razy na dobę). Nie wykazano interakcji farmakokinetycznych między lamotryginą i pregabalina.

Topiramatem nie powodował zmiany stężeń lamotryginy w osoczu. Podawanie lamotryginy powodowało zwiększenie stężeń topiramatu o 15%.

W badaniu z udziałem pacjentów z padaczką jednoczesne podawanie zonisamidu (200 do 400 mg/dobę) i lamotryginy (150 do 500 mg/dobę) przez 35 dni nie wpływało znacząco na farmakokinetykę lamotryginy.

Mimo że informowano o zmianach stężeń innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, w kontrolowanych badaniach nie udowodniono oddziaływania lamotryginy na stężenia w osoczu jednocześnie podawanych leków przeciwpadaczkowych. Badania *in vitro* dowodzą, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z miejsc wiązania z białkami.

Interakcje z innymi lekami psychotropowymi

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

Wielokrotne podanie doustnych dawek bupropionu nie miało statystycznie istotnego wpływu na farmakokinetykę pojedynczej dawki lamotryginy u 12 pacjentów i powodowało jedynie nieznaczne zwiększenie wartości AUC dla glukuronidu lamotryginy.

W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników, olanzapina w dawce 15 mg spowodowała zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy, średnio odpowiednio o 24% i 20%. Nie przewiduje się, aby zmiany wartości tych parametrów miały znaczenie kliniczne. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na farmakokinetykę olanzapiny.

Wielokrotne podanie doustnych dawek lamotryginy wynoszących 400 mg na dobę nie miało klinicznie znaczącego wpływu na farmakokinetykę rysperydonu po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 2 mg u 14 zdrowych dorosłych ochotników. Po jednoczesnym podaniu 2 mg rysperydonu jednocześnie z lamotryginą, 12 na 14 ochotników zgłaszało senność, podczas gdy po przyjęciu samego rysperydonu ten stosunek wynosił 1 na 20, natomiast po podaniu samej lamotryginy nie było takich zgłoszeń.

W badaniu z udziałem 18 dorosłych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, przyjmujących ustaloną dawkę lamotryginy (100-400 mg na dobę), dawki arypiprazolu zwiększono w ciągu 7 dni z 10 mg na dobę do docelowych 30 mg na dobę i kontynuowano podawanie raz na dobę przez kolejnych 7 dni. Zaobserwowano zmniejszenie $C_{\max}$ i AUC lamotryginy średnio o około 10%. Nie przewiduje się, aby zmiany wartości tych parametrów miały znaczenie kliniczne.

Badania *in vitro* wykazały, że amitryptylina, bupropion, klonazepam, haloperydol lub lorazepam w minimalnym stopniu hamowały tworzenie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu. Wyniki badań wskazują również, że mało prawdopodobne jest hamowanie metabolizmu lamotryginy przez kłozapinę, fluoksetynę, fenelzynę, rysperydon, sertralinę i trazodon. Oprócz tego badanie metabolizmu bufuralolu w mikrosomach ludzkiej wątroby wskazuje, że lamotrygina nie zmniejsza klirensu leków metabolizowanych głównie przez CYP2D6.

Interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę lamotryginy

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek podawanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych zawierających połączenie 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu spowodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy po podaniu doustnym, co wpłynęło na zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ lamotryginy średnio odpowiednio o 52% i 39%. Stężenie lamotryginy w surowicy wzrastało w ciągu tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej (tydzień „bez tabletki antykoncepcyjnej”). Stężenie lamotryginy przed podaniem kolejnej dawki, pod koniec tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej, było średnio około dwukrotnie większe niż podczas stosowania produktu zawierającego substancję czynną (patrz punkt 4.4). Nie jest konieczne dostosowywanie zalecanego schematu zwiększania dawki dla lamotryginy wyłącznie ze względu na stosowanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, ale w większości przypadków rozpoczęcia lub zakończenia stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, konieczne będzie zwiększenie lub zmniejszenie podtrzymującej dawki lamotryginy (patrz punkt 4.2).

Wpływ lamotryginy na farmakokinetykę hormonalnych środków antykoncepcyjnych

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

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W badaniu z udziałem 10 ochotników płci męskiej, ryfampicyna powodowała zwiększenie klirensu lamotryginy i skracała okres półtrwania lamotryginy poprzez indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U pacjentów przyjmujących równocześnie ryfampicynę należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników zastosowanie lopinawiru/rytonawiru powodowało zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu mniej więcej o połowę, prawdopodobnie w wyniku indukcji glukuronizacji. U pacjentów leczonych jednocześnie lopinawirem/rytonawirem, należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników podawanie atazanawiru/rytonawiru (300 mg/100 mg) przez 9 dni powodowało zmniejszenie AUC i $C_{\max}$ lamotryginy (pojedyncza dawka 100 mg) odpowiednio o około 32% i 6%.

U pacjentów leczonych jednocześnie atazanawirem/lopinawirem, należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Dane z badań *in vitro* wskazują, że lamotrygina, lecz nie jej N(2)-glukuronidowy metabolit, jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (ang. *Organic Cation Transporter 2*, OCT 2) w stężeniach potencjalnie znamiennej klinicznie. Dane te wskazują, że lamotrygina jest *in vitro* silniejszym inhibitorem OCT 2 niż cymetydyna z wartościami IC₅₀ odpowiednio 53,8 µM i 186 µM.. Jednoczesne podawanie lamotryginy z produktami leczniczymi wydalnymi przez nerki i będącymi substratami OCT 2 (np. metformina, gabapentyna, wareniklina) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie zostało jednoznacznie określone, jednak należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków u pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zagrożenia związane z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zasięgnąć porady specjalisty. Jeśli kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować leczenie przeciwpadaczkowe. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia leków przeciwpadaczkowych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka. Jeśli to tylko możliwe, należy wybierać monoterapię, ponieważ w porównaniu z monoterapią skojarzona terapia przeciwpadaczkowa w zależności od stosowanych leków, może zwiększać ryzyko rozwoju wad wrodzonych.

Zagrożenia związane z zastosowaniem lamotryginy

Ciąża

Duża liczba danych dotyczących kobiet stosujących lamotryginę w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży (ponad 8700) nie wskazuje na znaczące zwiększenie ryzyka poważnych wad rozwojowych, w tym rozszczepu warg lub podniebienia. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3).

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

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy kwasu dihydrofoliowego i teoretycznie może powodować zwiększenie ryzyka uszkodzenia zarodka lub płodu poprzez zmniejszenie stężenia kwasu foliowego (patrz punkt 4.4). Można rozważyć stosowanie kwasu foliowego w przypadku planowania ciąży i we wczesnym okresie ciąży.

Zmiany fizjologiczne w czasie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) skuteczność terapeutyczną lamotryginy. Zgłaszano przypadki zmniejszenia stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z możliwym zagrożeniem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Stężenie lamotryginy po urodzeniu może gwałtownie wzrastać, z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy monitorować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, podczas ciąży, jak również zaraz po urodzeniu. W razie potrzeby dawkę należy dostosować w celu utrzymania stężenia lamotryginy w surowicy na takim samym poziomie jak przed ciążą lub dostosować zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w bardzo zmiennych stężeniach. Skutkiem tego, ogólne stężenie lamotryginy u niemowląt dochodzi do około 50% stężenia u matki. Z tego względu u niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągnąć wartości, przy których obserwuje się działanie farmakologiczne. W ograniczonej grupie narażonych niemowląt nie zaobserwowano działań niepożądanych.

Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeśli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy kontrolować pod kątem działań niepożądanych.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

Zamieszczone w poniższej tabeli działania niepożądane obserwowane w leczeniu padaczki i zaburzeń afektywnych dwubiegunowych ustalono na podstawie dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych oraz z innych zastosowań klinicznych. Kategorie częstości ustalono na podstawie danych z kontrolowanych badań klinicznych [monoterapia w padaczce (oznaczone jako [†]) i w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych (oznaczone jako [§])]. W sytuacji wystąpienia różnic w kategoriach częstości między danymi z badań klinicznych w padaczce i w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, przyjęto najostrożniejszą częstość występowania. Jeśli jednak dane z kontrolowanych badań klinicznych nie były dostępne, kategorię częstości przyznano na podstawie doświadczenia z zastosowania klinicznego.

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

Klasa układowo-narządowa	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmiany hematologiczne ¹ , w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.	Bardzo rzadko
	Limfadenopatia ¹ .	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół nadwrażliwości ² (w tym objawy takie jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowe wyniki badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby, rozsiane wykrzepianie wewnątrznaczyniowe, niewydolność wielonarządowa).	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Agresja, drażliwość.	Często
	Splątanie, omamy, tiki.	Bardzo rzadko
	Koszmary senne.	Nieznana

Klasa układowo-narządowa	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^{†§} . Senność ^{†§} , zawroty głowy ^{†§} , drżenie [†] , bezsenność [†] , pobudzenie [§] . Ataksja [†] . Oczopląs [†] . Chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona ³ , objawy pozapiramidowe, choreoatetoza [†] , zwiększenie częstości napadów padaczkowych. Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4).	Bardzo często Często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Rzadko
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie [†] , niewyraźne widzenie [†] . Zapalenie spojówek.	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności [†] , wymioty [†] , biegunka [†] , suchość w jamie ustnej [§] .	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ⁴ , zwiększenie wartości wyników badań czynnościowych wątroby.	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna ^{5†§} . Łysienie. Zespół Stevensa-Johnsona [§] . Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka. Zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi.	Bardzo często Niezbyt często Rzadko Bardzo rzadko Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów [§] . Zespół rzekomotoczniowy.	Często Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie [†] , ból [§] , ból pleców [§] .	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

¹Zaburzenia hematologiczne i limfadenopatia mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego²).

²Zgłaszano również wysypkę jako jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowe wyniki badań krwi i badań czynnościowych wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i rzadko może prowadzić do rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Lamotrix, jeśli nie można ustalić innej etiologii.

³Działania niepożądane obserwowane podczas innych doświadczeń klinicznych. Istnieją doniesienia, że lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona, a w pojedynczych przypadkach może wywoływać objawy pozapiramidowe i choreoatetozę u pacjentów bez pierwotnego schorzenia.

⁴Zaburzenia czynności wątroby są zwykle związane z reakcjami nadwrażliwości, ale zgłaszano także pojedyncze przypadki bez widocznych oznak nadwrażliwości.

⁵W badaniach klinicznych u osób dorosłych wysypka skórna wystąpiła u 8-12% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5-6% pacjentów przyjmujących placebo. Wysypka skórna prowadziła do przerwania leczenia lamotryginą u 2% pacjentów. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Lamotrix (patrz punkt 4.4).

Zgłaszano przypadki wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespół Stevensa-Johnsona czy toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (zespół Lyella) czy zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Mimo to, że u większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu leczenia lamotryginą, u niektórych następowało nieodwracalne bliznowacenie i, w rzadkich przypadkach, zgon (patrz punkt 4.4).

Ogólne ryzyko wysypki ma ścisły związek z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i zbyt szybkim zwiększaniem dawki, niezgodnym z zaleceniami (patrz punkt 4.2),
- jednoczesnym podawaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Zgłaszano również wysypkę, jako jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego²).

Informowano o zmniejszonej gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie oraz o złamaniach u pacjentów leczonych długotrwale lamotryginą. Mechanizm działania lamotryginy na metabolizm kości nie został poznany.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

02-222 Warszawa

tel.: + 48 22 49 21 301

faks: + 48 22 49 21 309

e-mail: ndl@urpl.gov.pl

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Informowano o przypadkach przyjęcia dawki 10 do 20 razy większej od maksymalnej dawki terapeutycznej, w tym o przypadkach zgonów.

Przedawkowanie powodowało objawy takie jak: oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości, uogólnione kloniczno-toniczne napady padaczkowe (tzw. grand mal) i śpiączka. U pacjentów, którzy

przedawkowali lek, obserwowano również poszerzenie zespołu QRS (opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego). Poszerzenie QRS powyżej 100 milisekund może wiązać się z cięższą toksycznością.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania, pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywny). Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej. Nie ma doświadczeń dotyczących hemodializy jako sposobu leczenia przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek podczas 4-godzinnej hemodializy z organizmu usunięto 20% lamotryginy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

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

Mechanizm działania:

Wyniki badań farmakologicznych wskazują, 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.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

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

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii w leczeniu napadów częściowych u pacjentów w wieku od 1. do 24. miesiąca oceniono w niewielkim, z podwójnie ślełą próbą i kontrolowanym placebo badaniu nawrotów. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów według schematu zwiększania dawki podobnego do tego u dzieci w wieku od 2 do 12 lat. Tabletki zawierające 2 mg lamotryginy są najmniejszą dostępną mocą i z tego względu w niektórych przypadkach w fazie zwiększania dawki dostosowano standardowy schemat dawkowania (na przykład podawano tabletki 2 mg co drugi dzień, jeśli obliczona dawka dobową wynosiła mniej niż 2 mg). Stężenie w surowicy badano pod koniec drugiego tygodnia zwiększania dawki i kolejne dawki zmniejszano lub ich nie zwiększano, jeśli stężenie było większe niż 0,41 µg/ml, czyli większe od oczekiwanego stężenia u dorosłych w tym czasie. Pod koniec drugiego tygodnia u niektórych pacjentów wymagane było zmniejszenie dawki

maksymalnie o 90%. Trzydziestu ośmiu badanych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (>40% zmniejszenie częstości napadów) randomizowano do grupy placebo lub do grupy kontynuującej leczenie lamotryginą. Odsetek badanych z niepowodzeniem terapeutycznym wynosił 84% (16/19 badanych) w grupie placebo i 58% (11/19 badanych) w grupie lamotryginy. Różnica nie była statystycznie istotna: 26,3% CI95% -2,6% < 50,2%, p=0,07.

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta

Brak danych dotyczących stosowania w monoterapii napadów związanych z zespołem Lennox-Gastauta.

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

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

Badanie SCAB2003 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo i litem badaniem, w którym oceniono skuteczność stałej dawki w długoterminowym zapobieganiu nawrotom objawów samego epizodu depresji i (lub) manii oraz zapobieganiu kolejnym epizodom depresji i (lub) manii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje ciężki epizod depresyjny. Po ustabilizowaniu nastroju po zastosowaniu lamotryginy w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, pacjentów losowo przydzielano do jednej z pięciu grup terapeutycznych: leczonej lamotryginą (50, 200, 400 mg/dobę), leczonej litem (stężenie w surowicy od 0,8 do 1,1 mmol/l) lub leczonej placebo, przez okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy). Głównym punktem końcowym był „czas do interwencji z powodu wystąpienia epizodu zaburzeń nastroju (TIME)”, gdzie interwencja polegała na zastosowaniu dodatkowej farmakoterapii lub leczenia elektrowstrząsami. Badanie SCAB2006 było podobnie zaprojektowane jak badanie SCAB2003, jednak różniło się tym od badania SCAB2003, że uwzględniało zastosowanie zmiennej dawki lamotryginy (100 do 400 mg/dobę) oraz pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje epizod manii. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

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

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

Bez manii	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Wartości p, test log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

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

Dotychczas nie badano skuteczności lamotryginy stosowanej w połączeniu z lekami stabilizującymi nastroj.

Dzieci (w wieku 10-12 lat) i młodzież (w wieku 13-17 lat)

W wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnej ślepej próby w grupach równoległych, kontrolowanym placebo badaniu z odstawieniem leku oceniono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania lamotryginy (o natychmiastowym uwalnianiu), jako dodatkowego leczenia podtrzymującego w celu opóźnienia wystąpienia epizodów zaburzeń nastroju. Do badania włączono dzieci i młodzież płci żeńskiej i męskiej (w wieku 10-17 lat), u których rozpoznano zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I i u których doszło do ustąpienia lub poprawy w zakresie zaburzeń afektywnych dwubiegunowych w trakcie leczenia lamotryginą w skojarzeniu z jednocześnie stosowanymi lekami przeciwpyschotycznymi lub innymi lekami stabilizującymi nastroj. Wyniki podstawowej analizy skuteczności (czas do momentu wystąpienia epizodu zaburzeń nastroju – TOBE) nie osiągnęły znamienności statystycznej ($p=0,0717$), czyli skuteczność nie została wykazana. Ponadto, w badaniu bezpieczeństwa stosowania leku odnotowano więcej zgłoszeń zachowań samobójczych u pacjentów stosujących lamotryginę [5% (4 pacjentów) w grupie pacjentów przyjmujących lamotryginę w porównaniu do 0 w grupie pacjentów otrzymujących placebo] (patrz punkt 4.2).

Badanie wpływu lamotryginy na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana z jelit, bez znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 2,5 godziny po doustnym podaniu lamotryginy. Spożycie posiłku nieznacznie wydłuża czas osiągnięcia maksymalnego stężenia, ale nie wpływa na stopień wchłaniania. Istnieją znaczne różnice międzyosobnicze w maksymalnych stężeniach lamotryginy w stanie stacjonarnym, natomiast u jednej osoby stężenia te rzadko się różnią.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

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

Na okres półtrwania lamotryginy duży wpływ mają podawane jednocześnie leki. Średni okres półtrwania skraca się do około 14 godzin po podaniu leków indukujących glukuronidację, takich jak karbamazepina i fenytoina, natomiast wydłuża się do około 70 godzin w przypadku podawania łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Liniowość

W badaniu najwyższej pojedynczej dawki stwierdzono, że farmakokinetyka lamotryginy ma przebieg liniowy w zakresie dawek do 450 mg.

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci:

Klirens w przeliczeniu na masę ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, a najwyższe wartości występują u dzieci w wieku poniżej pięciu lat. Okres półtrwania lamotryginy jest zazwyczaj krótszy u dzieci niż u dorosłych, a średnia wartość wynosi około 7 godzin, po podaniu leków indukujących enzymy, takich jak karbamazepina czy fenytoina, i zwiększa się do średnio 45 do 50 godzin po podaniu łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Niemowlęta w wieku od 2 do 26 miesięcy

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

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 zmieniał się w klinicznie istotnym zakresie. Po podaniu pojedynczej dawki klirens zmniejszał się o 12% z 35 ml/min w wieku 20 lat do 31 ml/min w wieku 70 lat. Po 48 tygodniach leczenia klirens zmniejszył się o 10% i wynosił odpowiednio 41 i 37 ml/min w grupie osób młodych i w podeszłym wieku. Oprócz tego badano farmakokinetykę lamotryginy u 12 zdrowych osób w

podeszłym wieku po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 150 mg. Średni klirens u osób w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg) mieści się w przedziale średnich wartości klirensu (0,31 do 0,65 ml/min/kg) określonym w dziewięciu badaniach z udziałem osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę wynoszącą od 30 do 450 mg lamotryginy.

Zaburzenia czynności nerek

Dwunastu ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek i kolejnym sześciu osobom w okresie hemodializy podano pojedynczą dawkę lamotryginy wynoszącą 100 mg. Średni klirens wynosił 0,42 ml/min/kg (przewlekła niewydolność nerek), 0,33 ml/min/kg (między hemodializami) i 1,57 ml/min/kg (podczas hemodializy), w porównaniu do 0,58 ml/min/kg u zdrowych ochotników. Średnie okresy półtrwania w osoczu wynosiły 42,9 godziny (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między hemodializami) i 13,0 godzin (podczas hemodializy), w porównaniu do 26,2 godziny u zdrowych ochotników. Podczas hemodializy trwającej 4 godziny średnio usunięto około 20% (przedział = 5,6 do 35,1) ilości lamotryginy obecnej w organizmie. W tej populacji pacjentów początkowe dawki lamotryginy należy ustalać po uwzględnieniu innych jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych; u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek mogą być skuteczne mniejsze dawki podtrzymujące (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Podczas podawania lamotryginy samicom szczurów w zaawansowanej ciąży i w początkowym okresie po urodzeniu obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów oraz pourodzeniową. Działania te obserwowano po ekspozycji przewidywanej w warunkach klinicznych.

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

Badania na zwierzętach nie wykazały wpływu lamotryginy na płodność. Lamotrygina powodowała zmniejszenie stężenia kwasu foliowego u szczurów. Uważa się, że niedobór kwasu foliowego ma związek ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych u zwierząt, jak i u ludzi.

Lamotrygina powodowała proporcjonalne do dawki hamowanie końcowego prądu kanału hERG w komórkach nerkowych embrionów ludzkich. Wartość IC₅₀ była około dziewięć razy większa od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku. Lamotrygina w dawkach stosowanych do uzyskania wartości dwukrotnie większych od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku nie powodowała wydłużenia odstępu QT u zwierząt. W badaniu klinicznym nie zaobserwowano istotnego klinicznie

wpływu lamotryginy na odstęp QT zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Wapnia wodorofosforan dwuwodny
Celuloza mikrokryształiczna
Kroskarmeloza sodowa
Powidon
Magnezu stearynian
Talk

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 z folii PVC/Aluminium w tekturowym pudełku.

Dostępne wielkości opakowań:

Lamotrix 25 mg i 50 mg:	30 szt. (3 blistry po 10 szt.)
Lamotrix 100 mg:	30 szt. (3 blistry po 10 szt.)
	90 szt. (9 blisterów po 10 szt.)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.
Hvězdova 1716/2b
140 78 Praga 4
Republika Czeska

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Lamotrix, 25 mg: pozwolenie nr 10064
Lamotrix, 50 mg: pozwolenie nr 10065

Lamotrix, 100 mg: pozwolenie nr 10066

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 04.11.2003 r.

Data wydania ostatniego przedłużenia do obrotu: 29.05.2013 r.

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