

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Lamilept, 25 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu Lamilept zawiera 25 mg lamotryginy.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 18 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Tabletki Lamilept, 25 mg są białe lub prawie białe, w kształcie rombu, z wytłoczoną liczbą „93” po jednej stronie i linią podziału pomiędzy cyframi „9” i „3”, na drugiej stronie wytłoczona jest liczba „39”.

Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki.

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

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat

- Leczenie skojarzone napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut.
- Monoterapia w typowych napadach nieświadomości.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej:

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

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

Ponowne rozpoczęcie leczenia

W przypadku ponownego rozpoczęcia leczenia produktem Lamilept u pacjentów, którzy przegrali stosowanie produktu Lamilept 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 przerwania stosowania lamotryginy jest dłuższy niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki produktu Lamilept do dawki podtrzymującej.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem Lamilept 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) przedstawione są poniżej. Z uwagi na ryzyko wystąpienia wysypki, nie należy przekraczać zalecanych dawek lamotryginy: początkowej i podczas zwiększania dawek (patrz punkt 4.4).

W przypadku odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub jeśli leki przeciwpadaczkowe lub inne leki zostały dołączone do schematu leczenia zawierającego lamotryginę, należy rozważyć potencjalny 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 do 200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50 do 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 żądanej odpowiedzi na leczenie. |
| Leczenie skojarzone z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5): | | | |
| Ten schemat dawkowania powinien | 12,5 mg/dobę (podawane | 25 mg/dobę (raz na dobę) | 100 do 200 mg/dobę |

| | | | |
|--|----------------------------|--|---|
| być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki. | jako 25 mg co drugi dzień) | | (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 25 do 50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. |
| Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | |
| Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ rytonawirem | 50 mg/dobę (raz na dobę) | 100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | 200 do 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 żądanej odpowiedzi na leczenie. |
| Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy. | 25 mg/dobę (raz na dobę) | 50 mg/dobę (raz na dobę) | 100 do 200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50 do 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 do 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 odpowiedzi na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę. |
| Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5): | | | |
| Ten schemat dawkowania powinien być | 0,15 mg/kg/dobę* (raz na dobę) | 0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę) | 1 do 5 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) |

| | | | |
|--|---|---|--|
| zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki. | | | Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,3 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę. |
| Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | |
| Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ rytonawirem | 0,6 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | 1,2 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | 5 do 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 odpowiedzi 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 lub 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 do 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 odpowiedzi 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. | | | |
| Jeśli wyliczona dawka dobową u dzieci jest mniejsza niż 25 mg, należy zastosować produkt o innej mocy. *Jeśli wyliczona dawka dobową jest mniejsza niż 1 mg, nie należy podawać lamotryginy. | | | |

******Jeśli wyliczona dawka lamotryginy nie może być osiągnięta przy zastosowaniu pełnych tabletek, dawkę należy zaokrąglić w dół do najbliższej pełnej dawki.

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

W przypadku osiągnięcia kontroli objawów padaczki w leczeniu skojarzonym, jednocześnie stosowane inne leki przeciwpadaczkowe mogą zostać odstawione, a leczenie produktem Lamilept może być kontynuowane 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 Lamilept nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeżeli, opierając się na potrzebie klinicznej, decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Dawkowanie w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Zalecane zwiększanie dawki i dawki podtrzymującej u pacjentów dorosłych w wieku 18 lat i powyżej są podane w tabelach poniżej. Przejściowy schemat dawkowania obejmującego zwiększanie dawki lamotryginy aż do uzyskania stabilnej dawki podtrzymującej w ciągu 6 tygodni (Tabela 3) po uzyskaniu, której inne psychotropowe produkty lecznicze i (lub) leki przeciwpadaczkowe mogą zostać odstawione, jeśli z klinicznego punktu widzenia jest to uzasadnione (Tabela 4). Dostosowanie dawkowania po dodaniu innych psychotropowych produktów leczniczych i (lub) innych leków przeciwpadaczkowych zostało także przedstawione poniżej (Tabela 5). Nie należy przekraczać dawki początkowej i dalszego zalecanego zwiększenia dawki z powodu ryzyka wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4).

Tabela 3. Pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej - zalecane zwiększanie dawki do uzyskania całkowitej dawki podtrzymującej w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych.

| Schemat dawkowania | Tygodnie 1 + 2 | Tygodnie 3 + 4 | Tydzień 5 | Docelowa dawka stabilizująca (Tydzień 6)* |
|--|--|---|--|---|
| Lamotrygina w monoterapii LUB w leczeniu skojarzonym BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować z innymi produktami leczniczymi, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję 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 dla uzyskania optymalnej odpowiedzi (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Dawki w zakresie 100- 400 mg/dobę stosowano w badaniach klinicznych. |
| Terapia skojarzona Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5): | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować z walproinianem bez względu na jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych | 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 dla uzyskania optymalnej odpowiedzi (raz na dobę lub w dwóch |

| | | | | |
|---|--------------------------|--|--|---|
| | | | | dawkach podzielonych). Maksymalna dawka 200 mg/dobę może być stosowana w zależności od odpowiedzi klinicznej. |
| Terapia skojarzona BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować bez walproinianu ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitalem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem | 50 mg/dobę (raz na dobę) | 100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | 200 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | 300 mg/dobę w 6 tygodniu leczenia, jeśli konieczne dawka może być zwiększona do dawki docelowej 400 mg na dobę w 7 tygodniu leczenia w celu uzyskania optymalnej odpowiedzi (w dwóch dawkach podzielonych). |
| U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznanne (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem. | | | | |

* docelowa dawka podtrzymująca będzie się zmieniać w zależności od odpowiedzi klinicznej.

Tabela 4. Pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej - dostosowanie dobowej dawki podtrzymującej produktu leczniczego Lamilept po odstawieniu jednocześnie stosowanego innego leku w chorobie afektywnej dwubiegunowej.

Po uzyskaniu docelowej podtrzymującej dawki dobowej, inne produkty lecznicze mogą być odstawione jak pokazano poniżej.

| Schemat leczenia | Obecna dawka podtrzymująca lamotryginy (przed odstawieniem) | Tydzień 1 (początek odstawienia) | Tydzień 2 | Tydzień 3 i następne* |
|--|---|----------------------------------|--|-----------------------|
| Odstawienie walproinianu (inhibitor glukuronizacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy: | | | | |
| W przypadku odstawienia walproinianu, należy podwoić dawkę | 100 mg na dobę | 200 mg na dobę | Należy pozostać przy dawce 200 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych) | |

| | | | | |
|--|---|----------------|----------------|---|
| stabilizującą, nie należy przekraczać zwiększenia dawki o więcej niż 100 mg na tydzień. | 200 mg na dobę | 300 mg na dobę | 400 mg na dobę | Należy pozostać przy dawce 400 mg na dobę |
| Odstawienie induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej pierwotnie dawki lamotryginy: | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku odstawienia: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidony ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru | 400 mg na dobę | 400 mg na dobę | 300 mg na dobę | 200 mg na dobę |
| | 300 mg na dobę | 300 mg na dobę | 225 mg na dobę | 150 mg na dobę |
| | 200 mg na dobę | 200 mg na dobę | 150 mg na dobę | 100 mg na dobę |
| Odstawienie produktów leczniczych, które NIE wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować kiedy odstawiane są inne produkty lecznicze, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy | Należy pozostać przy dawce docelowej uzyskanej przez zwiększenie dawki (200 mg na dobę; w dwóch dawkach podzielonych) (zakres dawek 100-400 mg/dobę) | | | |
| U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznanne (patrz punkt 4.5), zalecany schemat dawkowania w przypadku leczenia lamotryginą polega na utrzymaniu bieżącej dawki i dostosowaniu leczenia lamotryginą do odpowiedzi na leczenie. | | | | |

*dawka może być zwiększona do 400 mg na dobę, jeśli to konieczne

Tabela 5. Pacjenci dorośli w wieku 18 lat i powyżej - dostosowanie dobowej dawki lamotryginy po dodaniu innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących dostosowania dobowej dawki lamotryginy po dodaniu innych produktów leczniczych. Jednakże, na podstawie badań interakcji z innymi produktami leczniczymi, należy zastosować następujące zalecenia:

| Schemat leczenia | Obecna dawka podtrzymująca lamotryginy (przed dodaniem) | Tydzień 1 (początek z dodaniem) | Tydzień 2 | Tydzień 3 i następne |
|--|---|---------------------------------|---|----------------------|
| Dodanie walproinianu (inhibitor glukuronizacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy: | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku dodania | 200 mg na dobę | 100 mg na dobę | Należy pozostać przy dawce 100 mg na dobę | |

| | | | | |
|---|--|----------------|---|----------------|
| walproinianu, niezależnie od innych jednocześnie stosowanych produktów leczniczych | 300 mg na dobę | 150 mg na dobę | Należy pozostać przy dawce 150 mg na dobę | |
| | 400 mg na dobę | 200 mg na dobę | Należy pozostać przy dawce 200 mg na dobę | |
| Dodanie induktorów glukuronidacji lamotryginy u pacjentów, którzy NIE stosują walproinianu (patrz punkt 4.5), w zależności od stosowanej początkowo dawki lamotryginy: | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować w przypadku dodania następujących substancji bez walproinianu: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidony ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru | 200 mg na dobę | 200 mg na dobę | 300 mg na dobę | 400 mg na dobę |
| | 150 mg na dobę | 150 mg na dobę | 225 mg na dobę | 300 mg na dobę |
| | 100 mg na dobę | 100 mg na dobę | 150 mg na dobę | 200 mg na dobę |
| Dodanie produktów leczniczych, które NIE wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5): | | | | |
| Ten schemat dawkowania należy zastosować kiedy dodawane są inne produkty lecznicze, które nie wykazują istotnego wpływu na hamowanie lub indukcję glukuronidacji lamotryginy | Należy pozostać przy dawce docelowej uzyskanej przez zwiększenie dawki (200 mg na dobę; dawka w zakresie 100 – 400 mg/dobę). | | | |
| U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których interakcje farmakokinetyczne z lamotryginą są obecnie nieznanne (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat dawkowania tak jak zalecany w przypadku leczenia skojarzonego lamotryginą z walproinianem. | | | | |

Odstawienie produktu Lamilept w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych

Badania kliniczne nie wykazały zwiększenia częstości, stopnia nasilenia wrażliwości lub działań niepożądanych po nagłym odstawieniu lamotryginy w porównaniu z grupą placebo. Dlatego u tych pacjentów można odstawić produkt Lamilept bez stopniowego zmniejszania dawki.

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie produktu Lamilept nie jest zalecane u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat, ponieważ w 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 Lamilept w szczególnych grupach pacjentów

Kobiety stosujące hormonalne środki antykoncepcyjne

Stosowanie połączenia etynyloestradiolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i przez to zmniejszenie stężenia lamotryginy. Po etapie dostosowania dawki, konieczne może być stosowanie większych (nawet dwa razy) dawek podtrzymujących lamotryginy w celu osiągnięcia maksymalnej odpowiedzi 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 nie wymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji; patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków będzie wymagać nawet dwukrotnego zwiększenia (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zalecane jest, aby po rozpoczęciu stosowania hormonalnego środka antykoncepcyjnego, dawka lamotryginy została zwiększona o 50 do 100 mg/dobę co tydzień, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Zwiększanie dawek nie powinno wykraczać poza ten zakres, chyba że odpowiedź kliniczna wymaga zastosowania większych dawek. Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w osoczu przed i po rozpoczęciu stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych w celu potwierdzenia utrzymania wyjściowego stężenia lamotryginy. W razie konieczności należy dostosować dawkę. U kobiet stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne zgodnie ze schematem, w którym przez jeden tydzień przyjmowany jest preparat nie zawierający substancji czynnej („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w ciągu 3 tygodnia stosowania preparatu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Z uwagi na to, jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji nie wymagającej tygodniowej przerwy w stosowaniu (na przykład hormonalne środki antykoncepcyjne podawane w sposób ciągły lub zastosowanie innych niż hormonalne metod antykoncepcji; patrz punkty 4.4 i 4.5).

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

Dawka podtrzymująca lamotryginy w większości przypadków będzie wymagać zmniejszenia nawet o 50% (patrz punkty 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 wyjściowego stężenia lamotryginy. U kobiet chcących zaprzestać stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych zgodnie ze schematem, w którym przez jeden tydzień przyjmowany jest preparat nie zawierający substancji czynnej („tydzień bez tabletek antykoncepcyjnych”), należy prowadzić kontrolę stężenia lamotryginy w ciągu 3. tygodnia stosowania preparatu zawierającego substancję czynną, tj. od 15 do 21 dnia cyklu. Nie należy pobierać próbek w celu oceny stężeń lamotryginy po całkowitym zaprzestaniu stosowania tabletek antykoncepcyjnych w ciągu pierwszego tygodnia po odstawieniu.

Rozpoczynanie stosowania lamotryginy u pacjentek już przyjmujących hormonalne środki antykoncepcyjne

Zwiększania dawek należy dokonywać zgodnie z zalecanym schematem dawkowania zamieszczonym w tabelach.

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

Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem

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

U pacjentów, którzy nie otrzymują induktorów glukuronidacji, a stosują dawki podtrzymujące lamotryginy, konieczne może być zwiększenie dawki lamotryginy w przypadku dodania atazanawiru/rytonawiru, lub zmniejszenie dawki w przypadku odstawienia atazanawiru/rytonawiru. Należy prowadzić kontrolę stężenia 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 istniejącej terapii lopinawirem/rytonawirem nie powinno wymagać modyfikacji zalecanego schematu zwiększania dawki lamotryginy.

U pacjentów, którzy nie otrzymują induktorów glukuronidacji, a stosują dawki podtrzymujące lamotryginy, konieczne może być zwiększenie dawki lamotryginy w przypadku dodania lopinawiru/rytonawiru, lub zmniejszenie dawki w przypadku odstawienia lopinawiru/rytonawiru. Należy prowadzić kontrolę stężenia 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).

Osoby w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

Dla ułatwienia połknięcia, tabletki można podzielić za pomocą linii podziału. Linia podziału na tabletkę ułatwia tylko jej rozkruszenie, w celu łatwiejszego połknięcia, a nie podział na równe dawki. Tabletek nie należy żuć ani rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek z substancji pomocniczych wymienionych w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna

Informowano o niepożądanych reakcjach skórnych, które występowały zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. Większość przypadków wysypki ma łagodne nasilenie i ustępuje samoistnie, jednak informowano także o ciężkich przypadkach wysypki, wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy.

Obejmowały one także potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome), martwica toksyczno-rozplywna naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) oraz zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS, ang. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms), znany także jako zespół nadwrażliwości (HSS, ang. hypersensitivity syndrome) (patrz punkt 4.8).

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

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 wystąpienia reakcji na leczenie lamotryginą u dzieci, u których podczas pierwszych ośmiu tygodni terapii wystąpiła wysypka i gorączka.

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

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

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

Wykazano, że występowanie allelu HLA-B*1502 u osób pochodzenia azjatyckiego (głównie chińskiego Han i tajskiego) jest powiązane z ryzykiem rozwoju zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) podczas terapii lamotryginą. Jeśli u pacjenta stwierdza się występowanie allelu HLA-B*1502, należy szczególnie dokładnie rozważyć zastosowanie lamotryginy.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpi wysypka i odstawić leczenie produktem Lamilept, chyba że wystąpienie wysypki jest wyraźnie nie związane ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem Lamilept u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą, chyba że potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem. Jeśli po zastosowaniu lamotryginy u pacjenta wystąpił zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka lub DRESS, nie wolno ponownie rozpoczynać leczenia lamotryginą u tego pacjenta kiedykolwiek w przyszłości.

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu DRESS (ang. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms), również znanego jako zespół nadwrażliwości. Ten stan jest związany z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi, badań czynnościowych wątroby, nerek oraz jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (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. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Lamilept, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

W większości przypadków jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych było odwracalne 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 przegrali je z powodu wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z wcześniejszym stosowaniem lamotryginy.

W związku ze stosowaniem lamotryginy notowano też reakcje fotowrażliwości (patrz punkt 4.8). W kilku przypadkach reakcje te występowały po podaniu dużej dawki (400 mg lub większej), podczas zwiększania dawki albo po szybkim jej zwiększeniu. Jeśli podejrzewa się, że występujące u pacjenta objawy fotowrażliwości (np. silne oparzenia słoneczne) są związane z przyjmowaniem lamotryginy, należy rozważyć przerwanie leczenia. Jeśli kontynuowanie leczenia lamotryginą uznane jest za zasadne ze względów klinicznych, pacjentowi należy doradzić, by unikał narażenia na działanie światła słonecznego i sztucznego promieniowania ultrafioletowego (UV) oraz stosował środki ochronne (np. noszenie odzieży ochronnej i stosowanie kremów z filtrem).

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

Limfohistiocytozę hemofagocytarną notowano u pacjentów przyjmujących lamotryginę (patrz punkt 4.8). Charakterystycznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi są: gorączka, wysypka, objawy neurologiczne, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, cytopenie, duże stężenie ferrytyny w osoczu, hipertriglicydemia oraz zaburzenia czynności wątroby i krzepliwości krwi. Objawy na ogół występują w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Limfohistiocytoza hemofagocytarna może stanowić zagrożenie życia.

Pacjenta należy poinformować o objawach związanych z HLH oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli w trakcie leczenia lamotryginą wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli u pacjenta wystąpiły takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy niezwłocznie go zbadać oraz wziąć pod uwagę rozpoznanie HLH. Należy natychmiast przerwać stosowanie lamotryginy, chyba że ustalona zostanie inna przyczyna choroby.

Kliniczne nasilenie choroby 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.

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

U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego nasilenia choroby (w tym wystąpienie nowych objawów) 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 objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

Hormonalne środki antykoncepcyjne

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy

Zastosowanie połączenia etynyloestradiolu/lewonorgestrelu (30 µg/150 µg) powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy i przez to zmniejszenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.5). Zmniejszenie stężenia lamotryginy powodowało utratę kontroli nad napadami padaczkowymi. W większości przypadków po etapie stopniowego zwiększania dawki do uzyskania maksymalnej reakcji na leczenie będą konieczne większe (nawet dwukrotnie) dawki podtrzymujące lamotryginy. W przypadku kobiet zaprzestających stosowania hormonalnych środków antykoncepcyjnych, klirens lamotryginy może być zmniejszony o połowę. Zwiększone stężenie lamotryginy może być związane z wystąpieniem działań niepożądanych zależnych od dawki. Dlatego pacjentki należy poddać obserwacji.

U kobiet nie stosujących obecnie induktorów glukuronidacji lamotryginy a stosujących hormonalne środki antykoncepcyjne, w przypadku których przez jeden tydzień jest stosowany preparat 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 być związane z wystąpieniem działań niepożądanych. Z uwagi na to, jako leczenie pierwszego rzutu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji nie wymagającej 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 zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek przyjmujących preparaty hormonalne jednocześnie z lamotryginą. Z tego względu pacjentki należy poinformować o konieczności niezwłocznego powiadomienia lekarza w przypadku wystąpienia zmian w cyklu miesięczkowym, takich jak krwawienie międzymiesiączkowe.

Reduktaza dihydrofolianowa

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

Niewydolność nerek

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

Pacjenci stosujący inne preparaty zawierające lamotryginę

Pacjentom stosującym obecnie inne preparaty zawierające lamotryginę nie należy podawać produktu Lamilept bez konsultacji z lekarzem.

EKG o typie zespołu Brugadów oraz inne zaburzenia rytmu serca i przewodzenia

U pacjentów leczonych lamotryginą odnotowywano zaburzenia rytmu z nieprawidłowym zapisem ST-T i EKG z typowymi zmianami dla zespołu Brugadów. Badania in vitro wykazały możliwość spowalniania przez lamotryginę przewodzenia komorowego (poszerzenie zespołu QRS) i wywołania proarytmii w stężeniach istotnych terapeutycznie u pacjentów z chorobą serca. Lamotrygina posiada słabe właściwości przeciwoarytmiczne leków klasy IB i związane z tym ryzyko ciężkich lub śmiertelnych zdarzeń sercowych. Równoczesne przyjmowanie innych blokerów kanałów sodowych może zwiększyć to ryzyko (patrz punkt 5.3). W dawkach terapeutycznych do 400 mg na dobę lamotrygina nie spowalniała przewodzenia komorowego (poszerzenie zespołu QRS) lub nie powodowała wydłużenia odstępu QT u zdrowych ochotników w szczegółowym badaniu odstępu QT. Należy starannie rozważyć stosowanie lamotryginy u pacjentów z klinicznie istotną strukturalną lub funkcjonalną chorobą serca, taką jak: zespół Brugadów lub innymi kanałopatiami sercowymi, niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, blokiem serca lub arytmia komorową. Jeśli stosowanie lamotryginy jest klinicznie uzasadnione u tych pacjentów, przed rozpoczęciem leczenia lamotryginą należy najpierw rozważyć konsultację z kardiologiem..

Rozwój dziecka

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

Środki ostrożności dotyczące leczenia padaczki

Tak jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagle odstawienie produktu Lamilept może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli produkt Lamilept nie musi być nagle odstawiony ze względów bezpieczeństwa (np. wysypka), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni.

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

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

Objawy napadów mioklonicznych mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy.

Dane sugerują, że odpowiedź na leczenie w połączeniu z induktorami enzymów jest mniejsza niż w przypadku połączenia z lekami przeciwpadaczkowymi nie indukującymi enzymów. Przyczyny nie są jasne.

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

Środki ostrożności dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych:

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych jest związane ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi i innymi zaburzeniami psychicznymi.

Substancje pomocnicze

Laktoza

Ten produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Sód

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania interakcji prowadzono tylko u osób dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są urydino-5'-difosforo (UDP)-glukuronylotransferazy (UGT). Produkty lecznicze, które indukują lub hamują glukuronidację, mogą więc wpływać na klirens lamotryginy. Silne lub umiarkowane induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), o których wiadomo, że indukują też UGT, mogą również przyspieszać metabolizm lamotryginy.

Brak dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub hamowanie aktywności enzymów cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie znikome i jest mało prawdopodobne, aby miało istotne konsekwencje kliniczne.

Produkty lecznicze, dla których wykazano klinicznie istotny wpływ na stężenie lamotryginy, zostały przedstawione w Tabeli 6. Dokładne wskazówki odnośnie dawkowania tych produktów leczniczych przedstawiono w punkcie 4.2. Dodatkowo, w tabeli przedstawiono produkty lecznicze o niewielkim wpływie lub niewpływające na stężenie lamotryginy. Nie oczekuje się, aby jednoczesne podawanie tych leków miało znaczenie kliniczne. Mimo to należy zachować ostrożność u pacjentów z padaczką szczególnie wrażliwych na zmiany stężenia lamotryginy.

Tabela 6. Wpływ produktów leczniczych na stężenie lamotryginy

| Produkty lecznicze, które zwiększają stężenie lamotryginy | Produkty lecznicze, które zmniejszają stężenie lamotryginy | Produkty lecznicze, które mają niewielki wpływ lub nie wpływają na stężenie lamotryginy |
|--|---|--|
| Walproinian | Atazanawir/rytonawir* Karbamazepina Połączenie etynyloestradolu/ lewonorgestrelu* Lopinawir/rytonawir Fenobarbital Fenytoina Prymidon Ryfampicyna | Aripiprazol Bupropion Felbamat Gabapentyna Lakozamid Lewetyracetam Lit Olanzapina Okskarbazepina Paracetamol Perampanel Pregabalina Topiramet Zonisamid |

*W celu uzyskania informacji dotyczących schematu dawkowania patrz punkt 4.2, a w przypadku kobiet przyjmujących hormonalne produkty antykoncepcyjne patrz również Hormonalne produkty antykoncepcyjne w punkcie 4.4.

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

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

Niektóre leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon), które uaktywniają enzymy cytochromu P450, powodują również indukcję UGT i dlatego przyspieszają metabolizm lamotryginy. 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, ataksja, podwójne widzenie, zaburzenia ostrości wzroku i nudności, występujących 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.

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

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

Opierając się na analizie retrospektywnej stężeń w osoczu u pacjentów otrzymujących lamotryginę zarówno z gabapentyną, jak i bez gabapentyny, gabapentyna nie zmieniała klirensu lamotryginy.

Potencjalne interakcje między 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 stężenie stacjonarne lamotryginy w osoczu nie wpływało równoczesne podawanie pregabaliny (200 mg, 3 razy na dobę). Nie zachodzą interakcje farmakokinetyczne między lamotryginą i pregabalina.

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

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

W kontrolowanych placebo badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z napadami częściowymi nie stwierdzono wpływu jednoczesnego podawania lakozamidu (w dawkach 200, 400 lub 600 mg/dobę) na stężenia lamotryginy w osoczu.

W zbiorczej analizie danych z trzech kontrolowanych placebo badań klinicznych dotyczących terapii skojarzonej z perampanelem u pacjentów, u których występują napady częściowe i pierwotnie uogólnione napady toniczno-kloniczne, największa oceniana dawka perampanelu (12 mg/dobę) zwiększała klirens lamotryginy o mniej niż 10%.

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 uległa zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania lamotryginy w dawce 100 mg/dobę.

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

W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników olanzapina w dawce 15 mg spowodowała zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy, średnio odpowiednio o 24% i 20%. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na farmakokinetykę olanzapiny.

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

W badaniu z udziałem 18 dorosłych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, przyjmujących ustaloną dawkę lamotryginy (100-400 mg na dobę), dawki aripirazolu 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 przeciętnie o około 10%.

Badania *in vitro* wykazały, że tworzenie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu, było w minimalnym stopniu hamowane przez amitryptylinę, bupropion, klonazepam, haloperydol lub lorazepam. Badania te wskazują również, że mało prawdopodobne jest hamowanie metabolizmu lamotryginy przez klozapinę, fluoksetynę, fenelzynę, rysperydon, sertralinę i trazodon. Oprócz tego badanie metabolizmu bufuralolu w mikrosomach ludzkiej wątroby sugerują, 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 powodowało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i C_{max} lamotryginy średnio odpowiednio o 52% i 39%. Stężenie lamotryginy w surowicy stopniowo zwiększało się podczas tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej (tydzień „bez tabletki antykoncepcyjnej”). Stężenie lamotryginy przed podaniem kolejnej dawki, pod koniec tygodnia, w którym nie stosowano substancji czynnej, było średnio około dwukrotnie większe niż podczas stosowania preparatu 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 przeciętnie o odpowiednio 19% i 12%. Przeprowadzony podczas badania pomiar stężeń FSH, LH i estradiolu w surowicy wskazywał na pewne osłabienie hamowania czynności hormonalnej jajników u niektórych kobiet, chociaż pomiary stężenia progesteronu w surowicy nie wykazywały hormonalnych dowodów wystąpienia owulacji u żadnej z 16 pacjentek. Nie jest znany wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu oraz zmian stężenia FSH i LH w surowicy na aktywność owulacyjną jajników (patrz punkt 4.4). Nie badano wpływu dawki lamotryginy innej niż 300 mg/dobę i nie prowadzono badań z innymi preparatami zawierającymi żeńskie hormony płciowe.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

W badaniu z udziałem 10 ochotników płci męskiej, ryfampicyna zwiększała klirens i skracala okres półtrwania lamotryginy, ze względu na indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U pacjentów przyjmujących równocześnie ryfampicynę należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników połączenie lopinawiru/rytonawiru powodowało zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu mniej więcej o połowę, prawdopodobnie z powodu indukcji glukuronidacji. U pacjentów przyjmujących równocześnie lopinawir/rytonawir należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

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

W badaniu z udziałem zdrowych, dorosłych ochotników, podawanie 1 g paracetamolu (4 razy na dobę) zmniejszało osoczowe AUC i C_{min} lamotryginy średnio o odpowiednio 20% i 25%.

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 inhibitorem OCT 2 z wartością IC_{50} 53,8 μ M. Jednoczesne podawanie lamotryginy z produktami leczniczymi wydalanyymi przez nerki i będącymi substratami OCT 2 (np. metformina, gabapentyna, wardeniklina) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu.

Znamienność kliniczna tego zjawiska nie została jednoznacznie określona, jednakże należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania tych leków u pacjentów.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zagrożenia związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym powinny zasięgnąć porady specjalisty. Jeżeli 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. Jeżeli jest 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, jeżeli konieczne jest leczenie produktem Lamilept podczas ciąży.

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

Zmiany fizjologiczne w czasie ciąży mogą wpływać na stężenie i (lub) skuteczność terapeutyczną lamotryginy. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z potencjalnym zagrożeniem utraty kontroli nad napadami padaczkowymi. Stężenie lamotryginy po urodzeniu może gwałtownie wzrastać, z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki. Z tego względu należy monitorować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, podczas ciąży i po ciąży, jak również zaraz po urodzeniu. W razie potrzeby dawka powinna być dostosowana w celu utrzymania stężenia lamotryginy w surowicy na tym samym poziomie co przed ciążą, lub dostosowana zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

Karmienie piersią

Dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w wysoce zróżnicowanych stężeniach. Całkowite stężenie lamotryginy u niemowląt może osiągnąć około 50% wartości stężenia obserwowanego u matki. W związku z tym, u niektórych niemowląt karmionych piersią, stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągać poziomy, przy których występują działania farmakologiczne.

Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają potencjalne ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy monitorować pod kątem działań niepożądanych, jak nadmierne uspokojenie, wysypka i za mały przyrost masy ciała.

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 Lamilept w leczeniu padaczki powinni skonsultować się z lekarzem w kwestiach dotyczących specyficznych problemów związanych z prowadzeniem pojazdów mechanicznych i padaczką.

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

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z leczeniem padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej oparte są na dostępnych danych pochodzących z kontrolowanych badań klinicznych lub innego rodzaju doświadczenia klinicznego i wymienione są w poniższej tabeli. Częstość występowania pochodzi z badań klinicznych (monoterapia padaczki (oznaczone krzyżykiem†) oraz choroby afektywnej dwubiegunowej (oznaczone §)). W przypadku, gdy częstość występowania różni się pomiędzy danymi otrzymanymi z badań dotyczących padaczki i choroby afektywnej dwubiegunowej przedstawiono wartość najbardziej konserwatywną. Jednakże w przypadku, gdy brak jest danych z kontrolowanych badań klinicznych, częstości występowania pochodzą z innych doświadczeń klinicznych..

Działania niepożądane zostały pogrupowane według częstości występowania, określonej 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 (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

| Klasa układowo-narządowa | Działania niepożądane | Częstość |
|------------------------------------|---|-----------------|
| Zaburzenia krwi i układu chłonnego | Zmiany hematologiczne ¹ , w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza | Bardzo rzadko |
| | Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) | Bardzo rzadko |
| | Limfadenopatia ¹ , Chłoniak rzekomy | Nieznana |

| | | |
|--------------------------------------|---|--|
| Zaburzenia układu immunologicznego | Zespół nadwrażliwości ² Hipogammaglobulinemia | Bardzo rzadko Nieznana |
| Zaburzenia psychiczne | Agresja, drażliwość. Splątanie, omamy, tiki (ruchowe i (lub) głosowe) Koszmary senne | Często Bardzo rzadko Nieznana |
| Zaburzenia układu nerwowego | Ból głowy ^{†§} Senność ^{†§} , zawroty głowy ^{†§} , drżenie [†] , bezsenność [†] pobudzenie [§] Ataksja [†] Oczopląs [†] , jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4). Chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona ³ , objawy pozapiramidowe, choreoatetoza [†] , zwiększenie częstości napadów padaczkowych. | Bardzo często Często Niezbym często Rzadko Bardzo rzadko |
| Zaburzenia oka | Podwójne widzenie [†] , niewyraźne widzenie [†] Zapalenie spojówek | Niezbym często Rzadko |
| Zaburzenia żołądka i jelit | Nudności [†] , wymioty [†] , biegunka [†] , suchość w ustach [§] | 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 | <p>Wysypka skórna^{5†§}</p> <p>Łysienie, reakcja fotowrażliwości</p> <p>Zespół Stevensa-Johnsona §</p> <p>Martwica toksyczno-rozplywna naskórka</p> <p>Zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi²</p> | <p>Bardzo często</p> <p>Niezbyt często</p> <p>Rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p> <p>Bardzo rzadko</p> |
| Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej | <p>Bóle stawów§</p> <p>Zespół rzekomotoczniowy</p> | <p>Często</p> <p>Bardzo rzadko</p> |
| Zaburzenia nerek i dróg moczowych | Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, cewkowośródmiąższowe zapalenie nerek i zapalenie błony naczyniowej oka | Nieznana |
| Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania | Zmęczenie [†] , ból§, ból pleców§ | Często |

Opis wybranych działań niepożądanych

¹ Zaburzenia hematologiczne oraz limfadenopatia mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS) / zespołem nadwrażliwości (patrz Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania i Zaburzenia układu immunologicznego).

² Istnieją doniesienia również o wysypce stanowiącej jeden z elementów tego zespołu, znanego również jako zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS). Ten stan obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowości w wynikach badań krwi, badań czynnościowych wątroby i nerek. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem Lamilept, jeżeli nie można ustalić innej etiologii (patrz punkt 4.4.).

³ Działania 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.

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

⁵ W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych u osób dorosłych, wysypka skórna wystąpiła u maksymalnie 8-12% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5-6% pacjentów przyjmujących placebo. U 2% pacjentów wysypka skórna była powodem zaprzestania leczenia lamotryginą. Wysypka, zwykle o wyglądzie plamisto-grudkowym, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu Lamilept (patrz punkt 4.4).

Informowano o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespół Stevensa-Johnsona czy martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka (zespół Lyella) oraz zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Pomimo tego, że u większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu lamotryginy, 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).

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozы i złamań u pacjentów będących na długoterminowej terapii z lamotryginą. Mechanizm, dzięki któremu lamotrygina wpływa na metabolizm kostny nie został zidentyfikowany.

Zgłaszanie 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, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.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 zakończonych zgonem. Przedawkowanie powodowało objawy takie jak oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości, drgawki toniczno-kloniczne i śpiączka. U pacjentów po przedawkowaniu obserwowano także poszerzenie zespołu QRS (opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego) oraz wydłużenie odstępu QT. Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS o więcej niż 100 milisekund może być związane z wystąpieniem cięższej toksyczności.

Leczenie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeśli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywowany). Dalsze leczenie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej mając na uwadze potencjalny wpływ na przewodzenie w sercu (patrz punkt 4.4). Zastosowanie dożylnych terapii lipidowej można rozważyć w przypadku leczenia kardiotoxyczności u pacjentów z niedostateczną reakcją na zastosowanie wodorowęglanu sodu. Brak 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 sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

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.

Właściwości farmakodynamiczne

W badaniach określających wpływ leków na ośrodkowy układ nerwowy wykazano, że wyniki uzyskane dla dawki lamotryginy wynoszącej 240 mg, podawanej zdrowym ochotnikom, nie różniły się od wyników dla placebo, podczas gdy podanie zarówno 1000 mg fenytoiny jak i 10 mg diazepamu znacznie zaburzało precyzyjną koordynację wzrokowo-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.

Badanie wpływu lamotryginy na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Zapobieganie epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

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

Badanie SCAB2003 było wielośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i litem badaniem mającym na celu ocenę skuteczności stałej dawki w długoterminowym zapobieganiu nawrotów objawów tego samego epizodu depresji i (lub) manii i zapobieganiu występowania kolejnych epizodów depresji i/lub manii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje ciężki epizod depresyjny. Po ustabilizowaniu nastroju przez zastosowanie lamotryginy w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, pacjentów losowo przydzielano do jednej z pięciu grup terapeutycznych: leczonej lamotryginą (50, 200, 400 mg/dobę), leczonej litem (stężenie w surowicy od 0,8 do 1,1 mmol/l) lub leczonej placebo, przez okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy). Głównym punktem końcowym był czas do interwencji z powodu wystąpienia epizodu zaburzeń nastroju („TIME”), gdzie interwencja polegała na zastosowaniu dodatkowej farmakoterapii lub leczenia

elektrowstrząsami. Badanie SCAB2006 miało podobny projekt do badania SCAB2003, jednakże 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 zostały przedstawione w Tabeli 7.

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

| Odsetek pacjentów, u których do 76 tygodnia nie wystąpiły zaburzenia | | | | | | |
|--|---|-------|---------|---|-----|---------|
| Kryterium włączenia | Badanie SCAB2003 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I | | | Badanie SCAB2006 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I | | |
| | Ciężki epizod depresyjny | | | Ciężki epizod maniakalny | | |
| | Lamotrygina | Lit | Placebo | Lamotrygina | Lit | Placebo |
| Bez interwencji | 0,22 | 0,21 | 0,12 | 0,17 | 0,2 | 0,04 |
| Wartości p Test log rank | 0,004 | 0,006 | - | 0,023 | 0,0 | - |
| | | | | | | |
| Bez depresji | 0,51 | 0,46 | 0,41 | 0,82 | 0,7 | 0,40 |
| Wartości p Test log rank | 0,047 | 0,209 | - | 0,015 | 0,1 | - |
| | | | | | | |
| Bez manii | 0,70 | 0,86 | 0,67 | 0,53 | 0,6 | 0,37 |
| Wartości p Test log rank | 0,339 | 0,026 | - | 0,280 | 0,0 | - |

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.

Skuteczność lamotryginy stosowanej w połączeniu z lekami stabilizującymi nastrój nie była dotychczas badana.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 1. do 24 miesiąca

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii w leczeniu napadów częściowych u pacjentów w wieku od 1. do 24. miesiący oceniono w niewielkim, podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu z odstawieniem leku. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów z zastosowaniem 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 przez podawanie tabletki 2 mg co drugi dzień, jeżeli 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, jeżeli stężenie było większe niż 0,41 µg/ml, czyli oczekiwane stężenie u dorosłych w tym punkcie czasowym badania. Pod koniec drugiego tygodnia u niektórych pacjentów wymagane

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

W sumie 256 pacjentów w wieku od 1. do 24. miesiąca życia poddano ekspozycji na lamotryginę w zakresie dawek od 1 do 15 mg/kg/dobę przez okres do 72 tygodni. Profil bezpieczeństwa stosowania lamotryginy u dzieci w wieku od 1. miesiąca do 2 lat był podobny do tego u dzieci starszych, z wyjątkiem częściej obserwowanych klinicznie istotnych nasilonych objawów napadów padaczkowych (>=50%) u dzieci w wieku poniżej 2 lat (26%) w porównaniu do dzieci starszych (14%).

Zespół Lennox-Gastaut

Brak danych dotyczących stosowania w monoterapii w napadach związanych z zespołem Lennox-Gastaut.

Zapobieganie epizodom zaburzeń nastroju u dzieci (w wieku 10-12 lat) i młodzieży (w wieku 13-17 lat)

W wielośrodkowym, 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 nastrój. 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).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamotrygina ulega szybkiemu i całkowitemu wchłanianiu z jelit, bez znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu występuje po upływie około 2,5 godziny po doustnym podaniu lamotryginy. Posiłek powoduje nieznaczne wydłużenie czasu wystąpienia maksymalnego stężenia, ale nie ma wpływu na stopień wchłaniania. Istnieją znaczne różnice między osobnicze w maksymalnych stężeniach leku w stanie stacjonarnym. Natomiast u jednej osoby stężenia te rzadko się różnią.

Dystrybucja

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

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

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Pozorny 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 wydalane z moczem. Mniej niż 10% leku jest wydalane w postaci niezmienionej z moczem. Tylko około 2% pochodnych lamotryginy jest wydalane z kałem. Klirens i okres półtrwania nie są zależne od dawki. Średni okres półtrwania w osoczu u zdrowych osób jest szacowany na około 33 godziny (w zakresie od 14 do 103 godzin). W badaniu z udziałem pacjentów z zespołem Gilberta średni klirens był zmniejszony o 32% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, ale jego wartości mieściły się w zakresie stwierdzanym dla ogólnej populacji.

Na okres półtrwania lamotryginy duży wpływ mają podawane jednocześnie produkty lecznicze. Średni okres półtrwania ulega skróceniu do około 14 godzin podczas podawania z produktami leczniczymi indukującymi glukuronidację, takimi jak karbamazepina i fenytoina, natomiast wydłużeniu do około 70 godzin w przypadku podawania łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Liniowość

W badaniu najwyższej pojedynczej dawki stwierdzono, że farmakokinetyka lamotryginy jest liniowa w zakresie do 450 mg.

Specjalne grupy pacjentów

Dzieci

Klirens w przeliczeniu na masę ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, przy czym najwyższe wartości występują u dzieci w wieku poniżej pięciu lat. Okres półtrwania lamotryginy jest zazwyczaj krótszy u dzieci niż u dorosłych, przy średniej wartości wynoszącej około 7 godzin, w przypadku podawania z produktami leczniczymi indukującymi enzymy, takimi jak karbamazepina czy fenytoina, i ulega podwyższeniu do średnio 45 do 50 godzin w przypadku podawania łącznie z walproinianem (patrz punkt 4.2).

Niemowlęta w wieku od 2 do 26 miesięcy

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

Osoby w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uwzględniających pacjentów z padaczką, zarówno młodych, jak i w podeszłym wieku, biorących udział w tych samych badaniach, wskazują, że klirens lamotryginy nie zmieniał się w klinicznie znaczącym stopniu. 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. Zmniejszenie klirensu

po 48 miesiącach leczenia wyniosło 10% odpowiednio 41 i 37 ml/min dla grupy osób młodych i w podeszłym wieku. Ponadto, farmakokinetyka lamotryginy była badana u 12 zdrowych pacjentów w wieku podeszłym przyjmujących pojedynczą dawkę 150 mg. Średni klirens u osób w wieku podeszłym (0,39 ml/min/kg) mieści się w zakresie średnich wartości prawidłowych (0,31 do 0,65 ml/min/kg) określonym w 9 badaniach z udziałem osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę 30 do 450 mg lamotryginy.

Niewydolność nerek

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

Niewydolność wątroby

Przeprowadzono badanie farmakokinetyczne z udziałem 24 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby i 12 osób zdrowych - grupa kontrolna. Średni pozorny klirens lamotryginy wynosił 0,31; 0,24; 0,10 ml/min/kg u pacjentów odpowiednio ze stopniem A, B i C (klasyfikacja Child-Pugh) zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z 0,34 ml/min/kg u osób zdrowych. U pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby należy zazwyczaj zmniejszyć dawkę początkową, eskalacyjną i podtrzymującą (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Podczas podawania lamotryginy szczurom w zaawansowanej ciąży i w początkowym okresie pourodzeniowym obserwowano zwiększoną śmiertelność płodu oraz pourodzeniową. Działania te obserwowano po ekspozycji poniżej przewidywanej w warunkach klinicznych.

U młodych szczurów przy stężeniach niższych od dawki terapeutycznej dla ludzi dorosłych w przeliczeniu na powierzchnię ciała, 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 upośledzenia płodności przez lamotryginę. Lamotrygina powodowała zmniejszenie stężenia kwasu foliowego u szczurów. Uważa się, że niedobór kwasu foliowego ma związek ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych tak u zwierząt, jak i u ludzi.

Lamotrygina powodowała proporcjonalnie 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 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).

Badania *in vitro* wykazały, że lamotrygina w stężeniach istotnych terapeutycznie posiada właściwości przeciwaritmiczne leków klasy IB. U ludzi blokuje kanały sodowe w sercu, z kinetyką charakteryzującą się szybkim początkiem i końcem działania i dużą zależnością od napięcia, tak jak inne leki przeciwaritmiczne klasy IB. W dawkach terapeutycznych u zdrowych ochotników lamotrygina nie spowalniała przewodzenia komorowego (poszerzenie zespołu QRS) w badaniu nad odstępem QT; jednak u pacjentów z klinicznie istotną strukturalną lub funkcjonalną chorobą serca, lamotrygina może potencjalnie spowolnić przewodzenie komorowe (poszerzenie zespołu QRS) i wywołać proarytmię (patrz punkt 4.4).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokrystaliczna
Skrobia żelowana, kukurydziana
Powidon K-30
Krzemionka koloidalna bezwodna
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Przezroczyste blistry z folii Al/PVC/PVDC
Mleczne blistry z folii Al/PVC/PVDC
Blistry są umieszczone w tekturowym pudełku.

Wielkość opakowań : 14, 21, 30, 42, 50, 56, 60, 90 lub 100 tabletek.

Opakowanie kalendarzowe: 21 lub 42 tabletki.

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o.o.
ul. Emilii Plater 53
00-113 Warszawa

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Pozwolenie nr: 12686

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.02.2007 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27.07.2018 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

30.10.2023 r.