

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Verpin, 25 mg, tabletki
Verpin, 50 mg, tabletki
Verpin, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Verpin, 25 mg, tabletki

Jedna tabletki zawiera 25 mg lamotryginy.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza: 19 mg

Verpin, 50 mg, tabletki

Jedna tabletki zawiera 50 mg lamotryginy.
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: laktoza: 38 mg

Verpin, 100 mg, tabletki

Jedna tabletki zawiera 100 mg lamotryginy.
Substancje pomocnicze o znanym działaniu: laktoza: 76 mg
Żółcień pomarańczowa: 0,2 mg

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletka

Verpin, 25 mg, tabletki:

Tabletki niepowlekane, białe lub prawie białe, w kształcie tarczy, z wytłoczonymi napisami „D” i „93” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na dawki..

Verpin, 50 mg, tabletki:

Tabletki niepowlekane, białe lub prawie białe, o kształcie zaokrąglonego kwadratu, z wytłoczonymi napisami „D” po stronie z wieloma płaszczyznami i „97” po stronie płaskiej.

Verpin, 100 mg, tabletki:

Tabletki niepowlekane o kolorze brzoskwiowym, w kształcie tarczy, z wytłoczonymi napisami „D” i „94” po jednej stronie i linią podziału po drugiej stronie.
Tabletkę można podzielić na dawki..

4. SZCZEGÓLNE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

- Leczenie uzupełniające lub monoterapia napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
- Drgawki związane z zespołem Lennox'a i Gastaut'a. Lamotrygina jest stosowana w leczeniu uzupełniającym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy

przeciwpadaczkowy produkt leczniczy włączany do leczenia zespołu Lennox'a i Gastaut'a.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat

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

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Dorośli w wieku 18 lat i powyżej

- Zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I, u których występują głównie epizody depresji (patrz punkt 5.1).

Produkt leczniczy Verpin nie jest wskazany w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Verpin, 25 mg, tabletki

Tabletki zawierające lamotryginę należy połykać w całości. Jeśli tabletki wymagają podzielenia na połowy (w celu podania połowy dawki lub ułatwienia połykania), połówki tabletek powinny być połykane w całości, nie należy ich żuć ani rozgryzać. Należy użyć noża do podziału tabletek w celu podzielenia na połowy. Alternatywnie, trzymając tabletkę linią podziału do góry, należy przytrzymać obydwie połówki tabletek za pomocą kciuka i palca wskazującego obu rąk (rys. A) i przełamać tabletkę wzdłuż linii podziału od dołu tak, aby tabletkę przełamała się od strony linii podziału. Nie należy trzymać tabletki za ramiona (końce), jak również po innej stronie niż strona z linią podziału (rys. B), gdyż podczas podziału tabletkę może się pokruszyć.

fig. A

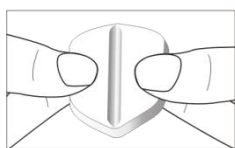
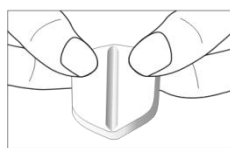


fig. B



Verpin, 50 mg, tabletki

Tabletki zawierające lamotryginę należy połykać w całości.

Verpin, 100 mg, tabletki

Tabletki zawierające lamotryginę należy połykać w całości. Jeśli tabletki wymagają podzielenia na połowy (w celu podania połowy dawki lub ułatwienia połykania), połówki tabletek powinny być połykane w całości, nie należy ich żuć ani rozgryzać. Należy użyć noża do podziału tabletek w celu podzielenia na połowy. Alternatywnie, trzymając tabletkę linią podziału do góry, należy przytrzymać obydwie połówki tabletek za pomocą kciuka i palca wskazującego obu rąk (rys. A) i przełamać tabletkę wzdłuż linii podziału od dołu tak, aby tabletkę przełamała się od strony linii podziału. Nie należy trzymać tabletki za ramiona (końce), jak również po innej stronie niż strona z linią podziału (rys. B), gdyż podczas podziału tabletkę może się pokruszyć.

fig. A

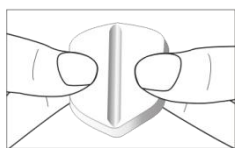
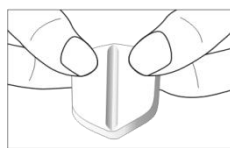


fig. B



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

W sytuacji, gdy z użyciem tej mocy produktu leczniczego nie można go odpowiednio dawkować, dostępne są inne moce tego produktu leczniczego albo inne produkty lecznicze lub ich postacie.

Ponowne rozpoczęcie leczenia

W przypadku ponownego rozpoczęcia 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 przerwania stosowania lamotryginy jest dłuższy niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Verpin do dawki podtrzymującej.

Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem leczniczym Verpin 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 albo inne produkty lecznicze dołączono do schematu leczenia zawierającego lamotryginę, należy rozważyć potencjalny wpływ, jaki może to mieć na właściwości farmakokinetyczne 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 na dobę (raz na dobę)	50 mg na dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg na 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 wymagane było zastosowanie dawki 500 mg na dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem, bez	12,5 mg na dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg na dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o

względu na inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze.			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 zastosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitaliem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ritonawirem	50 mg na dobę (raz na dobę)	100 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 – 400 mg na 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 wymagane było zastosowanie dawki 700 mg na 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 produktami leczniczymi, które w znaczącym stopniu nie hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg na dobę (raz na dobę)	50 mg na dobę (raz na dobę)	100 – 200 mg na 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)

<i>Schemat dawkowania</i>	<i>Tygodnie 1 + 2</i>	<i>Tygodnie 3 + 4</i>	<i>Zwykle stosowana dawka podtrzymująca</i>
Monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości:	0,3 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 – 10 mg/kg na dobę, chociaż u niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie większych dawek (do 15 mg/kg na dobę) w celu uzyskania pożądanej reakcji na leczenie (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg na dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zachować w leczeniu skojarzonym z walproinianem, bez	0,15 mg/kg na dobę* (raz na dobę)	0,3 mg/kg na dobę (raz na dobę)	1 – 5 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie

względu na inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze.			0,3 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg na dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitaliem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/ritonawirem	0,6 mg/kg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5 – 15 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 1,2 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg na dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi, które w znaczącym stopniu nie hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy.	0,3 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 – 10 mg/kg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą, można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg na dobę.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanymi interakcjami farmakokinetycznymi z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			
* UWAGA: Dostępne moce tabletek mogą nie być odpowiednie do uzyskania zalecanych schematów dawkowania u dzieci.			

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 wymagane będzie zastosowanie dawek podtrzymujących z górnego zakresu zalecanego przedziału dawkowania.

W przypadku osiągnięcia wyrównania objawów padaczki w leczeniu uzupełniającym, jednocześnie stosowane inne leki przeciwpadaczkowe mogą zostać odstawione, a stosowanie produktu leczniczego Verpin może być kontynuowane w monoterapii.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w terapii uzupełniającej 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 produkt leczniczy Verpin nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeżeli, opierając się na potrzebie klinicznej, podejmie się decyzję o leczeniu, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Zaburzenie 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

dawkę lamotryginy aż do uzyskania stabilizującej dawki podtrzymującej w ciągu sześciu tygodni (Tabela 3), po którym inne psychotropowe i (lub) przeciwpadaczkowe produkty lecznicze mogą zostać odstawione, jeżeli jest to klinicznie uzasadnione (Tabela 4). Dane dotyczące dostosowania dawki po dołączeniu do terapii innego psychotropowego lub przeciwpadaczkowego produktu leczniczego są również przedstawione poniżej (Tabela 5). Z uwagi na ryzyko wystąpienia wysypki, nie należy przekraczać zalecanych dawek lamotryginy: początkowej i podczas zwiększania dawek (patrz punkt 4.4).

Tabela 3: Dorośli w wieku 18 lat i powyżej – Zalecany schemat zwiększania dawki lamotryginy w celu osiągnięcia całkowitej podtrzymującej stabilizację dawki dobowej w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 +4	Tydzień 5	Docelowa dawka stabilizująca (Tydzień 6)*
Lamotrygina stosowana w monoterapii LUB w leczeniu uzupełniającym BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi produktami leczniczymi, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg na dobę (raz na dobę)	50 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg na dobę – zwykle stosowana dawka docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź kliniczną (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Dawki w zakresie 100 – 400 mg na dobę stosowano w badaniach klinicznych.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze.	12,5 mg na dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg na dobę (raz na dobę)	50 mg na dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg na 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 na dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitalem, prymidonem, ryfampicyną, lopinawirem/ ritonawirem	50 mg na dobę (raz na dobę)	100 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg na dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	300 mg na dobę w tygodniu 6., zwiększona do zwykle stosowanej dawki docelowej 400 mg na dobę w tygodniu 7., jeśli konieczne do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej (w dwóch dawkach podzielonych).

U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanymi interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować 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 powyżej – Całkowita dobowo dawka lamotryginy podtrzymująca stabilizację w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, po odstawieniu jednocześnie stosowanych leków.

Kiedy uzyska się docelową dawkę podtrzymującą, inne produkty lecznicze mogą być odstawione zgodnie z poniższym schematem.

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed odstawieniem)	Tydzień 1 (rozpocznani e 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 w ciągu tygodnia	100 mg na dobę	200 mg na dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (200 mg na dobę) (w dwóch dawkach podzielonych)	
	200 mg na dobę	300 mg na dobę	400 mg na dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (400 mg na dobę)
Odstawienie induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5), w zależności od wyjściowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie odstawiania:	400 mg na dobę	400 mg na dobę	300 mg na dobę	200 mg na dobę
fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/ritonawiru	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
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 produktów leczniczych, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	Należy kontynuować leczenie dawką docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg na dobę; w dwóch dawkach podzielonych) (zakres dawek 100 – 400 mg na dobę)			
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanymi interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), zalecany jest schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				
*Dawka może być w razie potrzeby zwiększona do 400 mg na dobę.				

Tabela 5: Dorośli w wieku 18 lat i powyżej – dostosowanie dawki dobowej lamotryginy po dołączeniu

innych produktów leczniczych stosowanych w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego.

Brak doświadczeń klinicznych dotyczących dostosowywania dawki dobowej lamotryginy po dołączeniu innych produktów leczniczych. Jednakże, opierając się na badaniach interakcji z innymi produktami leczniczymi, zaleca się następujące schematy dawkowania.

Schemat dawkowania	Aktualna stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed dołączeniem)	Tydzień 1 (rozpoczynanie dołączania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne
Włączenie do terapii walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w przypadku dołączania walproinianu, bez względu na inne stosowane jednocześnie produkty lecznicze.	200 mg na dobę	100 mg na dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (100 mg na dobę)	
	300 mg na dobę	150 mg na dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (150 mg na dobę)	
	400 mg na dobę	200 mg na dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (200 mg na dobę)	
Włączenie do terapii 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 fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/ritonawiru	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
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 na dobę; zakres dawek 100 – 400 mg na 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 leczniczym Verpin u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym

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

Dzieci i młodzież Stosowanie produktu leczniczego Verpin u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane z uwagi na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.4).

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Verpin 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 metodę 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 na 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 produkt leczniczy 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 50–100 mg na 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 LECZONYCH induktorami glukuronidacji lamotryginy

Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

Nie ma potrzeby dostosowywania zalecanego schematu dawkowania. Właściwości farmakokinetyczne lamotryginy u pacjentów w podeszłym wieku nie różnią się znacząco od właściwości farmakokinetycznych lamotryginy u pacjentów młodszych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu leczniczego Verpin u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek początkowe dawki lamotryginy powinny być uzależnione od rodzaju stosowanych jednocześnie produktów leczniczych; zmniejszona dawka podtrzymująca może być skuteczna u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 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 Childa i Pugh'a) powinna być zmniejszona o około 50%, natomiast u osób z ciężką niewydolnością (stopień C według klasyfikacji Childa i Pugh'a) o około 75%. Dawki w okresie zwiększania i dawki podtrzymujące należy dostosować do reakcji klinicznej (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Verpin, 25/50 mg, tabletki

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

Verpin, 100 mg, tabletki

Nadwrażliwość na lamotryginę, żółcień pomarańczową (E 110) lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1

.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna

Zagrażające życiu reakcje skórne zespół Stevensa-Johnsona (SJS) i toksyczna martwica naskórka (TEN) zostały zgłoszone z wykorzystaniem Verpin.

Pacjentów należy poinformować o objawach podmiotowych i przedmiotowych i ściśle monitorowane reakcji skórnych. Największe ryzyko dla wystąpienia SJS i TEN jest w ciągu pierwszych tygodni leczenia

Jeżeli objawy lub oznaki SJS i TEN (np. postępująca wysypka często z pęcherzy lub zmian na błonach śluzowych) występują, Verpin należy przerwać leczenie.

Najlepsze wyniki w SJS zarządzających i TEN pochodzą z wczesnego rozpoznania i natychmiastowego przerwania jakiegokolwiek podejrzanego leku. Wczesne wycofanie wiąże się z lepszym rokowaniem.

Jeśli pacjent rozwinął SJS lub dziesięć z użyciem Verpin, Verpin nie może zostać rozpoczęta u tego pacjenta w dowolnym momencie.

.. W większości przypadków wysypka 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 i Johnsona oraz toksyczną martwicę rozplywną naskórka (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych z udziałem dorosłych pacjentów przyjmujących lamotryginę zgodnie z obowiązującymi zaleceniami dotyczącymi dawkowania, częstość występowania poważnych wysypek skórnych wynosiła około 1 na 500 pacjentów z padaczką. W około połowie tych przypadków stwierdzono zespół Stevensa i Johnsona (1 na 1000). W badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym częstość występowania poważnej wysypki wynosiła około 1 na 1000 przypadków.

Ryzyko wystąpienia poważnej wysypki skórnej jest większe u dzieci niż u osób dorosłych. Dostępne dane pochodzące z wielu badań klinicznych wskazują, że u dzieci z padaczką 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 jest, jak się wydaje, 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 wysypki nie uznawanej za poważną po leczeniu lamotryginą była około trzy razy większa niż u pacjentów bez tych zaburzeń w wywiadzie.

Należy natychmiast ocenić stan wszystkich pacjentów (dorosłych i dzieci), u których wystąpiła wysypka i odstawić leczenie produktem leczniczym Verpin, chyba że wystąpienie wysypki jest wyraźnie nie związane ze stosowaniem lamotryginy. Zaleca się, aby nie rozpoczynać ponownie leczenia produktem leczniczym Verpin u pacjentów, którzy przerwali leczenie z powodu wysypki spowodowanej wcześniejszym leczeniem lamotryginą, chyba że potencjalne korzyści przeważają jednoznacznie nad ryzykiem.

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu nadwrażliwości, związanego z różnym nasileniem objawów układowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowe wyniki badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby (patrz punkt 4.8). Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne, i w rzadkich przypadkach może prowadzić do wystąpienia rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W przypadku pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem leczniczym Verpin, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

Kliniczne pogorszenie choroby i ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza badań klinicznych z randomizacją, z grupą kontrolną placebo nad stosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych wykazała również małe zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm takiego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają możliwości zwiększonego ryzyka podczas przyjmowania lamotryginy.

Dlatego należy monitorować pacjentów pod kątem występowania myśli i zachowań samobójczych i brać pod uwagę odpowiednie leczenie. Pacjentom (i ich opiekunom) należy zalecić zasięgnięcie porady lekarskiej, gdyby pojawiły się myśli lub zachowania samobójcze.

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym, nasilenie depresji i (lub) zdarzeń związanych z samobójstwem może wystąpić niezależnie od tego, czy przyjmują oni leki stosowane w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, w tym produkt leczniczy Verpin. Dlatego pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Verpin w terapii zaburzenia afektywnego dwubiegunowego 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 z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, młodzi dorośli, lub pacjenci, u których przed rozpoczęciem leczenia występowały znacznie nasilone myśli samobójcze, mogą należeć do grupy 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 wyrównania napadów padaczkowych. 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, 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

Badanie interakcji z udziałem 16 zdrowych ochotniczek wykazało, że w przypadku jednoczesnego podawania lamotryginy i hormonalnego środka antykoncepcyjnego (połączenie etynyloestradiolu/lewonorgestrelu) następuje nieznaczne zwiększenie klirensu lewonorgestrelu oraz zmiany stężenia FSH i LH w surowicy (patrz punkt 4.5). Nie jest znany wpływ tych zmian na aktywność owulacyjną jajników. Nie można jednak wykluczyć możliwości wpływu tych zmian na zmniejszenie skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek przyjmujących hormonalne produkty lecznicze 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 do 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 produkty lecznicze zawierające lamotryginę

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

Substancje pomocnicze produktu leczniczego Verpin, tabletki

Produkt leczniczy Verpin, tabletki zawiera laktozę jednowodną. Produktu leczniczego nie należy stosować u pacjentów z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Produkt leczniczy Verpin, 100 mg, tabletki zawiera barwnik, żółcień pomarańczową (E 110), który może powodować reakcje alergiczne.

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 przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, nagle odstawienie produktu leczniczego Verpin może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeżeli produkt leczniczy Verpin nie musi być nagle odstawiony ze względów bezpieczeństwa (np. wysypka), jego dawkę należy stopniowo zmniejszać przez okres dwóch tygodni.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe, włącznie 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.

Można zaobserwować znaczące klinicznie zwiększenie częstości napadów padaczkowych zamiast jego zmniejszenia. U pacjentów z więcej niż jednym typem napadów, należy przeanalizować korzyści dotyczące wyrównania jednego typu napadów w stosunku do jakiegokolwiek pogorszenia innego typu napadów.

Napady miokloniczne mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy.

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

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

Środki ostrożności dotyczące leczenia zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Dzieci i młodzież Stosowanie przeciwdepresyjnych produktów leczniczych jest związane 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 dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylotransferazy. Brak jest dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub hamowanie aktywności wątrobowych enzymów oksydacyjnych metabolizujących leki i istnieje małe prawdopodobieństwo wystąpienia interakcji między lamotryginą i produktami leczniczymi metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie znikome i jest 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	Lewetiracetam
	Ryfampicyna	Pregabalina
	Lopinawir/ritonawir	Topiramamat
	Połączenie etynyloestradolu/ lewonorgestrelu*	Zonisamid
		Lit
		Bupropion
		Olanzapina

*Nie badano interakcji między doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą a lamotryginą, ale mogą one podobnie oddziaływać na parametry farmakokinetyczne lamotryginy (patrz punkty 4.2 i 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 metabolizujące leki w wątrobie, powodują indukcję glukuronidacji lamotryginy i 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, w tym zawroty głowy, ataksję, 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 piśmiennictwie 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 felbamatu (1200 mg dwa razy na dobę) i lamotryginy (100 mg dwa razy na dobę, przez 10 dni) nie wykazano, jak się wydaje, istotnego klinicznie wpływu na właściwości farmakokinetyczne lamotryginy.

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

Potencjalne interakcje między lewetiracetamem i lamotryginą oceniano na podstawie analiz stężeń obydwu substancji w surowicy podczas badań klinicznych z grupą kontrolną placebo. Dane te wskazują, że lamotrygina nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne lewetiracetamu i że lewetiracetam nie wpływa na właściwości farmakokinetyczne lamotryginy.

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

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

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

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

Interakcje z innymi lekami psychotropowymi

Właściwości farmakokinetyczne litu po podaniu 2 g bezwodnego glukonianu litu dwa razy na dobę przez sześć dni 20 zdrowym osobom nie uległy zmianie podczas jednoczesnego przyjmowania lamotryginy w dawce 100 mg na dobę.

Wielokrotne podanie doustnych dawek bupropionu nie miało statystycznie istotnego wpływu na właściwości farmakokinetyczne pojedynczej dawki lamotryginy u 12 pacjentów i powodowało jedynie nieznaczne zwiększenie wartości AUC 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 oczekuje się, aby efekty zwiększenia tych wartości miały znaczenie kliniczne. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na właściwości farmakokinetyczne olanzapiny.

Wielokrotne podanie doustnych dawek lamotryginy wynoszących 400 mg na dobę nie miało klinicznie znaczącego wpływu na właściwości farmakokinetyczne 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.

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 lub trazodon. Oprócz tego badanie metabolizmu bufuralolu w preparatach mikrosomów ludzkiej wątroby wskazuje, że lamotrygina nie zmniejsza klirensu leków metabolizowanych głównie przez CYP2D6.

Interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na właściwości farmakokinetyczne lamotryginy

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek podawanie doustnych tabletek antykoncepcyjnych zawierających połączenie 30µg etynyloestradiolu/150 µg lewonorgestrelu wywoływało około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i Cmax lamotryginy średnio odpowiednio o 52% i 39%. Stężenie lamotryginy w surowicy wzrastało 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 właściwości farmakokinetyczne hormonalnych środków antykoncepcyjnych

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek stosowanie lamotryginy w dawce 300 mg po osiągnięciu stanu stacjonarnego nie wpływało na właściwości farmakokinetyczne etynyloestradiolu zawartego w złożonej doustnej tabletkie antykoncepcyjnej. Obserwowano niewielki wzrost klirensu lewonorgestrelu po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i Cmax lewonorgestrelu przeciętnie o odpowiednio 19% i 12%. Przeprowadzony podczas badania pomiar stężenia 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 na dobę i nie prowadzono badań z innymi produktami leczniczymi 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 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/ritonawiru powodowało zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu mniej więcej o połowę, prawdopodobnie z powodu indukcji glukuronidacji. U pacjentów przyjmujących równocześnie lopinawir/ritonawir należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zagrożenia związane z zastosowaniem przeciwpadaczkowych produktów leczniczych

Kobiety mogące zajść w ciążę powinny zasięgnąć porady specjalisty. Jeżeli kobieta planuje zajście w ciążę, należy przeanalizować potrzebę leczenia przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego odstawienia przeciwpadaczkowych produktów leczniczych, ponieważ może to prowadzić do napadów padaczkowych, które mogą mieć poważne konsekwencje dla kobiety i nienarodzonego dziecka.

U dzieci matek stosujących przeciwpadaczkowe produkty lecznicze ryzyko wystąpienia wrodzonych

wad rozwojowych jest 2 do 3 razy większe w porównaniu do spodziewanej częstości w populacji ogólnej, wynoszącej około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami rozwojowymi są rozszczep wargi, wady układu krążenia i zaburzenia rozwoju cewy nerwowej. Leczenie wieloma przeciwpadaczkowymi produktami leczniczymi jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych niż monoterapia, dlatego jeżeli jest to tylko możliwe, należy stosować monoterapię.

Zagrożenia związane z zastosowaniem lamotryginy

Ciąża

Badania epidemiologiczne obejmujące całkowitą liczbę około 2000 kobiet, otrzymujących podczas ciąży lamotryginę w monoterapii, nie pozwalają wykluczyć zwiększonego ryzyka wystąpienia wrodzonych wad rozwojowych. W jednym z rejestrów odnotowano zwiększenie częstości występowania rozszczepu podniebienia lub wargi. Inne źródła danych tego nie potwierdzają. Badania na zwierzętach wykazały toksyczny wpływ na rozwój (patrz punkt 5.3).

Zaleca się stosowanie najmniejszej możliwej dawki terapeutycznej, jeżeli 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. Istnieją doniesienia o zmniejszeniu stężenia lamotryginy w osoczu podczas ciąży, z potencjalnym zagrożeniem utraty wyrównania napadów padaczkowych. 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. U niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy osiągały wartości, przy których mogą występować efekty 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.

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 przeciwpadaczkowe produkty lecznicze, pacjenci przyjmujący produkt leczniczy Verpin w leczeniu padaczki powinni skonsultować się z lekarzem w kwestiach dotyczących specyficznych zagrożeń związanych z prowadzeniem pojazdów i padaczką.

Nie prowadzono badań dotyczących wpływu produktu leczniczego 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 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 i

obsługiwaniem maszyn pacjenci powinni ocenić, jak wpływa na nich leczenie produktem leczniczym Verpin.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane oparte na aktualnie dostępnych danych zostały podzielone na objawy obserwowane w leczeniu padaczki i objawy obserwowane w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego. Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę wszystkie działania niepożądane.

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 ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nie znana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się znaczeniem.

Padaczka

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: zmiany hematologiczne, m.in. neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.

Częstość nie znana: powiększenie węzłów chłonnych

Zaburzenia hematologiczne i powiększenie węzłów chłonnych mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości (patrz Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: zespół nadwrażliwości** (w tym objawy takie, jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowe wyniki badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby, rozsiane wykrzepianie śródnaczyniowe, niewydolność wielonarządowa).

**Istnieją doniesienia również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg 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 w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozsianego wykrzepiania 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 leczniczym Verpin, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

Zaburzenia psychiczne

Często: agresja, drażliwość.

Bardzo rzadko: splątanie, omamy, tiki.

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych podczas monoterapii:

Bardzo często: ból głowy.

Często: senność, zawroty głowy, drżenie, bezsenność.

Niezbyt często: ataksja.

Rzadko: oczopląs.

Podczas innych doświadczeń klinicznych:

Bardzo często: senność, ataksja, zawroty głowy, ból głowy.

Często: oczopląs, drżenie, bezsenność.

Bardzo rzadko: pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetoza, zwiększenie częstości napadów padaczkowych.

Częstość nie znana: aseptyczne zapalenie opon mózgowych.

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.

Zaburzenia oka

W badaniach klinicznych podczas monoterapii:

Niezbyt często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.

Podczas innych doświadczeń klinicznych:

Bardzo często: podwójne widzenie, niewyraźne widzenie.

Rzadko: zapalenie spojówek.

Zaburzenia żołądka i jelit

W badaniach klinicznych podczas monoterapii:

Często: nudności, wymioty, biegunka.

Podczas innych doświadczeń klinicznych:

Bardzo często: nudności, wymioty.

Często: biegunka.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby, zwiększenie wyników badań czynnościowych wątroby.

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

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Bardzo często: wysypka skórna.

Rzadko: Ciężkie skórne reakcje niepożądane (blizny) jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) zostały zgłoszone (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: Ciężkie skórne reakcje niepożądane (blizny) jak toksyczna martwica naskórka (TEN) zostały zgłoszone (patrz punkt 4.4).

W badaniach klinicznych prowadzonych metodą podwójnie ślepej próby, przeprowadzonych u osób dorosłych, wysypka skórna wystąpiła u maksymalnie 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę uzupełniająco i u 5% pacjentów przyjmujących placebo. U 2% pacjentów wysypka skórna spowodowała konieczność odstawienia leczenia lamotryginą. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występowała zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępowała po odstawieniu produktu leczniczego Verpin (patrz punkt 4.4).

Informowano o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym zespołu Stevensa i Johnsona czy toksycznej martwicy rozplywnej naskórka (zespół Lyella). Pomimo tego, 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).

Informowano również o wysypce stanowiącej jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych (patrz Zaburzenia układu immunologicznego**)

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: zespół rzekomotocznioowy.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Często: zmęczenie.

Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

Oceniając ogólny profil bezpieczeństwa lamotryginy należy brać pod uwagę poniższe działania niepożądane oraz działania niepożądane obserwowane w przypadku padaczki.

Zaburzenia układu nerwowego

Podczas badań klinicznych nad leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Bardzo często: ból głowy.

Często: pobudzenie, senność, zawroty głowy.

Zaburzenia żołądka i jelit

Podczas badań klinicznych nad leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Często: suchość w ustach.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Podczas badań klinicznych nad leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Bardzo często: wysypka skórna.

Rzadko: Ciężkie skórne reakcje niepożądane (blizny) jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS) zostały zgłoszone (patrz punkt 4.4).

Bardzo rzadko: Ciężkie skórne reakcje niepożądane (blizny) jak toksyczna martwica naskórka (TEN) zostały zgłoszone (patrz punkt 4.4)

Biorąc pod uwagę wszystkie badania dotyczące stosowania lamotryginy w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (z grupą kontrolną i bez grupy kontrolnej), wysypki skórne występowały u 12% pacjentów leczonych lamotryginą. Natomiast w badaniach klinicznych z grupą kontrolną u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym wysypka skórna występowała u 8% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 6% pacjentów przyjmujących placebo.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej

Podczas badań klinicznych nad leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Często: bóle stawów.

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Podczas badań klinicznych nad leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego:

Często: bóle, ból pleców.

Istnieją doniesienia wskazujące na zmniejszenie gęstości mineralnej kości, osteopenia, osteoporozy i złamań u chorych długotrwale leczenia Verpin. Mechanizm, dzięki któremu Verpin wpływa na metabolizm kostny nie został zidentyfikowany.

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
Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ul. Ząbkowska 41
PL-03 736 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
e-mail: adr@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Informowano o przyjęciu dawki 10 do 20 razy większej od maksymalnej dawki terapeutycznej. Przedawkowanie powodowało objawy takie jak oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości i śpiączka.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie wspomagające. Jeżeli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywny, środki przeczyszczające lub płukanie żołądka). Nie ma doświadczeń dotyczących hemodializy jako sposobu leczenia przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek podczas 4-godzinnej sesji hemodializy z organizmu usunięto 20% lamotryginy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03A X09.

Mechanizm działania:

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

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

Rezultat działania farmakodynamicznego

W badaniach określających wpływ produktów leczniczych 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 rytmu 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 miesięcy

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania terapii uzupełniającej w leczeniu napadów częściowych u pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy została oceniona w niewielkim badaniu wycofywania leku z podwójnie ślepą próbą, z grupą kontrolną placebo. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów z zastosowaniem schematu zwiększania dawki podobnego do stosowanego u dzieci w wieku od 2 do 12 lat. Tabletki zawierające 2 mg lamotryginy są najmniejszą dostępną mocą i z tego względu w niektórych przypadkach w fazie zwiększania dawki dostosowano standardowy schemat dawkowania (na przykład poprzez 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 a kolejne dawki zmniejszano lub ich nie zwiększano, jeżeli stężenie było większe niż 0,41 µg/ml, czyli oczekiwanego stężenia u dorosłych w tym czasie. Pod koniec drugiego tygodnia u niektórych pacjentów wymagane było zmniejszenia dawki maksymalnie o 90%. Trzydziestu ośmiu badanych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (zmniejszenie częstości napadów o > 40%) było randomizowanych do grupy 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%; 95% przedział ufności: -2,6% do 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 na dobę przez okres do 72 tygodni. Charakterystyka bezpieczeństwa stosowania lamotryginy u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat była podobna do charakterystyki u dzieci starszych, z wyjątkiem tego, że częściej obserwowano klinicznie istotne nasilenie objawów napadów padaczkowych (>=50%) u dzieci w wieku poniżej 2 lat (26%) w porównaniu do dzieci starszych (14%).

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zespołu Lennox'a i Gastaut'a

Brak danych dotyczących stosowania w monoterapii w napadach związanych z zespołem Lennox'a i Gastaut'a.

Skuteczność kliniczna w zapobieganiu występowaniu epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym

Skuteczność lamotryginy w zapobieganiu występowaniu epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I została oceniona w dwóch badaniach.

Badanie SCAB2003 było wieloośrodkowym badaniem z randomizacją, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, z grupą kontrolną placebo i litu mającym na celu ocenę skuteczności stałej dawki w długoterminowym zapobieganiu nawrotom tego samego epizodu depresji i (lub) manii i zapobieganiu występowaniu 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 na 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”, w którym 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 na dobę) oraz udziałem pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym 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 występowaniu epizodów zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I.

Odsetek pacjentów, u których do 76, tygodnia nie wystąpiły zaburzenia

	Badanie SCAB2003 Zaburzenie afektywne dwubiegunowe typu I			Badanie SCAB2006 Zaburzenie 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 logarytmów rang	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 logarytmów rang	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 logarytmów rang	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 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 nastroj nie była dotychczas odpowiednio badana.

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.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Absorpcja

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 do wystąpienia maksymalnego stężenia, ale nie ma wpływu na stopień wchłaniania. Istnieją znaczne różnice międzypersonalne maksymalnych stężeń substancji czynnej 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.

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 właściwości farmakokinetyczne 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 eliminowane 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 zależą od dawki. Pozorny 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 pozorny klirens był zmniejszony o 32% w porównaniu z grupą kontrolną osób zdrowych, ale jego wartości mieściły się w zakresie stwierdzanym w 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 populacje 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 międzypersoniczna 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 możliwe jest stwierdzenie większych wartości C_{max} 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 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 zmniejszenie wyniosło 10%, odpowiednio 41 i 37 ml/min w grupie osób młodych i w podeszłym wieku. Oprócz tego badano właściwości farmakokinetyczne lamotryginy u 12 zdrowych osób 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 (nie w wieku podeszłym), którym podano pojedynczą dawkę wynoszącą od 30 do 450 mg lamotryginy.

Niewydolność nerek

Dwunastu ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek i kolejnym sześciu osobom poddawanym 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 wynosiło 42,9 godziny (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między hemodializami) i 13,0 godzin (podczas hemodializy), w porównaniu z 26,2 godziny u zdrowych ochotników. Podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny średnio około 20% (zakres: 5,6 do 35,1) ilości lamotryginy obecnej w organizmie ulegało eliminacji. W tej populacji pacjentów początkowe dawki lamotryginy powinny być ustalone z uwzględnieniem innych jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych. U pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek mogą być skuteczne zmniejszone dawki podtrzymujące (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Niewydolność 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 Childa i Pugh'a) 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 zazwyczaj zmniejszyć dawkę początkową, zwiększając ją podtrzymującą (patrz punkt 4.2).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego nie ujawniają żadnego szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W badaniach rozrodczości i toksyczności rozwojowej u gryzoni i królików nie obserwowano działania teratogenne, 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 przy przewidywanej ekspozycji w warunkach klinicznych.

U młodych szczurów przy stężeniach 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 masy ciała 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 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 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 o zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Celuloza mikrokrystaliczna
Laktoza jednowodna
Żółcień pomarańczowa (E 110) (wyłącznie tabletki 100 mg)
Powidon K-30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

4 lata

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/Aluminium: opakowanie zewnętrzne – tekturowe pudełko

Opakowania: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 46, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 250, 500 tabletek

Butelki z HDPE: opakowanie zewnętrzne – tekturowe pudełko

Opakowania: 60, 90, 100, 250, 500, 1000 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

S-LAB Sp. z o.o.
ul. Kielczowska 2
55-095 Mirków

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

25 mg – 19704
50 mg – 19705
100 mg – 19706

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

2012-02-07

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

2012-02-07
2015-07-21
2015-10-28