

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

---

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

LAMEPTIL S, 25 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
LAMEPTIL S, 50 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej  
LAMEPTIL S, 100 mg, tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Lameptil S, 25 mg  
Jedna tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 25 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Lameptil S, 50 mg  
Jedna tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 50 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Lameptil S, 100 mg  
Jedna tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej zawiera 100 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki do sporządzania zawiesiny doustnej.

Białe lub prawie białe, okrągłe tabletki.

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

##### Padaczka

*Dorośli i młodzież w wieku co najmniej 13 lat*

- Leczenie skojarzone lub monoterapia napadów padaczkowych częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
- Napady padaczkowe związane z zespołem Lennox-Gastauta. Lameptil S jest stosowany w leczeniu skojarzonym, ale może być stosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy, włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta.

*Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat*

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

##### Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

*Dorośli w wieku co najmniej 18 lat*

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

Stosowanie produktu Lameptil S nie jest wskazane w leczeniu ostrej fazy epizodów maniakałnych lub depresyjnych.

## 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

### Dawkowanie

#### Wznawianie leczenia

W przypadku ponownego rozpoczynania leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przegrali stosowanie produktu Lameptil S z jakiegokolwiek przyczyny, lekarz przepisujący lek powinien ocenić potrzebę stopniowego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej ze względu na ryzyko ciężkiej wysypki związane ze stosowaniem dużych dawek początkowych i zbyt szybkim zwiększaniem dawek leku w stosunku do zalecanego schematu (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym większą uwagę należy zwrócić na stopniowe zwiększanie dawki do dawki podtrzymującej. Jeśli przerwa w stosowaniu lamotryginy jest dłuższa niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować odpowiedni schemat zwiększania dawki produktu Lameptil S do dawki podtrzymującej.

Zaleca się, aby nie wznawiać stosowania produktu Lameptil S u pacjentów, którzy wcześniej przegrali leczenie lamotryginą z powodu wystąpienia wysypki, chyba że potencjalne korzyści wyraźnie przeważają nad ryzykiem związanym ze stosowaniem leku.

#### Padaczka

Niżej przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawek oraz dawki podtrzymujące dla dorosłych i młodzieży w wieku co najmniej 13 lat (tabela 1) oraz dla dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 12 lat (tabela 2). Ze względu na ryzyko wysypki nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej ani zwiększanych następnie dawek (patrz punkt 4.4).

W przypadku odstawiania jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub dołączania leków przeciwpadaczkowych lub innych leków do schematu leczenia zawierającego lamotryginę, należy rozważyć potencjalny wpływ takiej zmiany na farmakokinetykę lamotryginy (patrz punkt 4.5).

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej można zwiększać dawkę maksymalnie o 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.

<b>Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):</b>			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne podawane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę maksymalnie o 25 do 50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
<b>Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z lekami indukującymi glukuronidację lamotryginy (patrz punkt 4.5):</b>			
Ten schemat dawkowania należy stosować bez walproinianu, ale z: fenytoiną karbamazepiną fenobarbitem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	50 mg/ dobę (raz na dobę)	100 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	200-400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej należy zwiększać dawkę maksymalnie o 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.
<b>Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ leków indukujących glukuronidację lamotryginy (patrz punkt 4.5):</b>			
Ten schemat dawkowania należy stosować z innymi lekami, które znacząco nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100-200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej dawki można zwiększać maksymalnie o 50 do 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których farmakokinetyczne interakcje z lamotryginą nie są obecnie znane (patrz punkt 4.5), należy stosować schemat dawkowania zalecony dla lamotryginy w skojarzeniu z walproinianem.			

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia typowych napadów nieświadomości	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 do 15 mg/kg mc./dobę, (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej dawki można zwiększać maksymalnie o 0,6 mg/kg mc./dobę co jeden do dwóch tygodni aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. Maksymalna dawka podtrzymująca: 200 mg/dobę.

<b>Leczenie skojarzone Z walproinianem</b> (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne podawane jednocześnie leki.	0,15 mg/kg mc./dobę* (raz na dobę)	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	1 do 5 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej można zwiększać dawkę maksymalnie o 0,3 mg/kg mc. co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z lekami indukującymi glukuronidację lamotryginy</b> (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować bez walproinianu, ale z:  fenytoiną karbamazepiną fenobarbitaliem prymidonem ryfampicyną lopinawirem/rytonawirem	0,6 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5 do 15 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej można zwiększać dawkę maksymalnie o 1,2 mg/kg mc. co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg/dobę
<b>Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ leków indukujących glukuronidację lamotryginy</b> (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować z innymi lekami, które znacząco nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1 do 10 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W celu uzyskania dawki podtrzymującej można zwiększać dawkę maksymalnie o 0,6 mg/kg mc. co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których farmakokinetyczne interakcje z lamotryginą nie są obecnie znane (patrz punkt 4.5), należy stosować schemat dawkowania zalecony dla lamotryginy w skojarzeniu z walproinianem.			
* w celu podania dawek, których nie można zrealizować produktem Lameptil S, należy zastosować lamotryginę w innych, dostępnych postaciach.			

W celu upewnienia się, że podawana jest dawka terapeutyczna, trzeba kontrolować masę ciała dziecka i w razie jej zmian odpowiednio dostosować dawkę. Prawdopodobne jest, że u pacjentów w wieku od 2 do 6 lat konieczne będzie zastosowanie dawki podtrzymującej na górnej granicy zaleconego przedziału dawkowania.

Po osiągnięciu kontroli objawów padaczki w leczeniu skojarzonym możliwe jest odstawienie innych jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych i kontynuowanie leczenia produktem Lameptil S w monoterapii.

Należy zwrócić uwagę, że Lameptil S w dostępnych obecnie mocach nie pozwala na rozpoczęcie leczenia lamotryginą dzieci o masie ciała mniejszej niż 17 kg zgodne z zalecanymi wytycznymi.

#### Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w leczeniu skojarzonym 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 stosowanie produktu

Lameptil S nie jest zalecane u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeżeli w oparciu o potrzebę kliniczną decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

### Zaburzenie afektywne dwubiegunowe

W poniższych tabelach przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawek oraz dawki podtrzymujące dla dorosłych w wieku co najmniej 18 lat. Przejściowy schemat uwzględnia etap zwiększania dawek lamotryginy aż do uzyskania stabilizującej dawki podtrzymującej w ciągu sześciu tygodni (tabela 3), po którym można odstawić inne leki psychotropowe i (lub) leki przeciwpadaczkowe, jeśli jest to klinicznie uzasadnione (tabela 4). Niżej przedstawiono również wskazówki dotyczące dostosowania dawki po dołączeniu do terapii innego leku psychotropowego i (lub) przeciwpadaczkowego (tabela 5). Ze względu na ryzyko wysypki nie należy przekraczać zalecanej dawki początkowej ani zwiększanych następnie dawek (patrz punkt 4.4).

Tabela 3: Dorośli w wieku co najmniej 18 lat - zalecany schemat zwiększania dawki lamotryginy w celu uzyskania 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)*
<b>Monoterapia lamotryginą LUB leczenie skojarzone BEZ walproinianu oraz BEZ leków indukujących glukuronidację lamotryginy (patrz punkt 4.5):</b>				
Ten schemat dawkowania należy stosować z innymi lekami, które znacząco nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	200 mg/dobę – zwykle stosowana dawka docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź na leczenie (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W badaniach klinicznych stosowano od 100 do 400 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):</b>				
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne podawane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawana jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	100 mg/dobę - zwykle stosowana dawka docelowa zapewniająca optymalną odpowiedź na leczenie (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)  W zależności od odpowiedzi klinicznej można zastosować dawkę maksymalną 200 mg/dobę.
<b>Leczenie skojarzone BEZ walproinianu, ale Z lekami indukującymi glukuronidację lamotryginy (patrz punkt 4.5):</b>				
Ten schemat dawkowania należy stosować 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 tygodniu 6., zwiększona do zwykle stosowanej dawki docelowej 400 mg/dobę w tygodniu 7., jeśli jest to konieczne do uzyskania optymalnej odpowiedzi klinicznej (w dwóch dawkach podzielonych)
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których farmakokinetyczne interakcje z lamotryginą nie są obecnie znane (patrz punkt 4.5), należy stosować zwiększanie dawki zalecone dla lamotryginy w skojarzeniu z walproinianem.				
*Docelowa dawka stabilizująca jest uzależniona od reakcji na leczenie.				

Tabela 4: Dorośli w wieku co najmniej 18 lat - całkowita dobową dawkę lamotryginy podtrzymująca stabilizację w leczeniu zaburzenia afektywnego dwubiegunowego, po odstawieniu jednocześnie stosowanych leków.

Po osiągnięciu docelowej dawki podtrzymującej można odstawić inne produkty lecznicze, zgodnie z poniższym schematem.

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed odstawieniem)	Tydzień 1. (początek odstawiania)	Tydzień 2.	Tydzień 3. i dalsze*
<b>Odstawianie walproinianu</b> (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy				
Podczas odstawiania walproinianu należy podwoić dawkę stabilizującą, lecz nie zwiększać jej o więcej niż 100 mg w ciągu tygodnia	100 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy utrzymywać tę dawkę (200 mg/dobę, podawaną w dwóch dawkach podzielonych)	
	200 mg/ dobę	300 mg/ dobę	400 mg/ dobę	Należy utrzymywać tę dawkę (400 mg/dobę)
<b>Odstawianie leków indukujących glukuronidację lamotryginy</b> (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy				
Ten schemat dawkowania należy stosować podczas odstawiania następujących leków:	400 mg/dobę	400 mg/dobę	300 mg/dobę	200 mg/dobę
	300 mg/dobę	300 mg/dobę	225 mg/dobę	150 mg/dobę
	200 mg/dobę	200 mg/dobę	150 mg/dobę	100 mg/dobę
fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru				
<b>Odstawianie leków, które znacząco NIE hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy</b> (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy stosować, gdy odstawiane są inne leki, które znacząco nie hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy	Należy utrzymywać dawkę docelową, uzyskaną podczas zwiększania dawki (200 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych) (w zakresie od 100 do 400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których farmakokinetyczne interakcje z lamotryginą nie są obecnie znane (patrz punkt 4.5), należy stosować schemat dawkowania zalecony dla lamotryginy w skojarzeniu z walproinianem.				
* Dawkę można zwiększyć do 400 mg/dobę, jeśli jest to konieczne.				

Tabela 5: Dorośli w wieku co najmniej 18 lat – dostosowanie dawki dobowej lamotryginy w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych, po dołączeniu innych produktów leczniczych

Brak doświadczenia klinicznego dotyczącego dostosowania dawki dobowej lamotryginy po dołączeniu innych produktów leczniczych. Jednak w oparciu o badania interakcji z innymi produktami leczniczymi można zalecić następujący schemat dawkowania:

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed dołączeniem)	Tydzień 1. (początek dołączania)	Tydzień 2.	Tydzień 3. i dalsze*
<b>Dołączenie walproinianu</b> (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy				
Ten schemat dawkowania należy stosować w przypadku dołączania walproinianu, bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	200 mg/dobę	100 mg/dobę	Należy utrzymywać tę dawkę (100 mg/dobę)	
	300 mg/dobę	150 mg/dobę	Należy utrzymywać tę dawkę (150 mg/dobę)	
	400 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy utrzymywać tę dawkę (200 mg/dobę)	
<b>Dołączenie leków indukujących glukuronidację lamotryginy u pacjentów NIE otrzymujących walproinianu</b> (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować, gdy dołączane są następujące leki bez walproinianu:  fenytoina karbamazepina fenobarbital prymidon ryfampicyna lopinawir/rytonawir	200 mg/dobę	200 mg/dobę	300 mg/dobę	400 mg/dobę
	150 mg/dobę	150 mg/dobę	225 mg/dobę	300 mg/dobę
	100 mg/dobę	100 mg/dobę	150 mg/dobę	200 mg/dobę
<b>Dołączanie produktów leczniczych, które znacząco NIE hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy</b> (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy stosować, gdy dołączane są inne leki, które znacząco nie hamują lub indukują glukuronidacji lamotryginy	Należy utrzymywać dawkę docelową, uzyskaną podczas zwiększania dawki (200 mg/dobę; w zakresie od 100 do 400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze, których farmakokinetyczne interakcje z lamotryginą nie są obecnie znane (patrz punkt 4.5), należy stosować schemat dawkowania zalecony dla lamotryginy w skojarzeniu z walproinianem.				

*Przerwanie stosowania produktu Lameptil S u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym*  
Po nagłym przerwaniu leczenia lamotryginą w przebiegu badań klinicznych nie zwiększyła się częstość, nasilenie lub rodzaj działań niepożądanych w porównaniu z placebo. Dlatego pacjenci mogą zakończyć stosowanie produktu Lameptil S bez stopniowego zmniejszania dawki.

#### *Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat*

Stosowanie produktu Lameptil S u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane ze względu na brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania (patrz punkt 4.4).

#### Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu Lameptil S w szczególnych populacjach pacjentów

##### *Kobiety stosujące hormonalną antykoncepcję*

Stosowanie złożonego produktu etynyloestradiolu z lewonorgestrem (30 µg/150 µg) zwiększało około dwukrotnie klirens lamotryginy, zmniejszając stężenie lamotryginy. Po etapie dostosowania dawki może być konieczne stosowanie większych (nawet dwukrotnie) dawek podtrzymujących lamotryginy w celu osiągnięcia maksymalnej reakcji na leczenie. W ciągu tygodnia bez tabletki antykoncepcyjnej obserwowano dwukrotne zwiększenie stężenia lamotryginy w osoczu.

Nie można wykluczyć wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, dlatego należy

rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletki (na przykład hormonalnych środków antykoncepcyjnych do stosowania ciągłego lub niehormonalnych metod zapobiegania ciąży), jako leczenia pierwszego rzutu (patrz punkt 4.4 i 4.5).

*Rozpoczynanie hormonalnej antykoncepcji przez pacjentki już przyjmujące podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczone lekami indukującymi glukuronidację lamotryginy*

W większości przypadków będzie konieczne nawet dwukrotne zwiększenie dawki podtrzymującej lamotryginy (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zaleca się, aby po rozpoczęciu hormonalnej antykoncepcji dawkę lamotryginy zwiększać co tydzień o 50 do 100 mg/dobę, w zależności od indywidualnej odpowiedzi klinicznej. Zwiększanie dawki nie powinno wykraczać poza ten zakres, chyba że odpowiedź kliniczna wymaga zastosowania większych przyrostów. Można rozważyć pomiary stężenia lamotryginy w surowicy przed i po rozpoczęciu stosowania hormonalnego środka antykoncepcyjnego w celu potwierdzenia utrzymania stężenia wyjściowego lamotryginy. W razie konieczności dawkę należy dostosować. U kobiet stosujących hormonalną antykoncepcję, w której przez jeden tydzień przyjmuje się produkt bez substancji czynnej („tydzień bez tabletki”), stężenie lamotryginy należy kontrolować w 3. tygodniu stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15. do 21. dnia cyklu. Z tego względu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji niewymagającej tygodniowej przerwy w przyjmowaniu tabletki (na przykład hormonalnej antykoncepcji do stosowania ciągłego lub niehormonalnych metod zapobiegania ciąży), jako leczenia pierwszego rzutu (patrz punkty 4.4 i 4.5).

*Przerwanie stosowania hormonalnej antykoncepcji przez pacjentki przyjmujące podtrzymujące dawki lamotryginy i NIE leczone lekami indukującymi glukuronidację lamotryginy*

W większości przypadków będzie konieczne zmniejszenie dawki podtrzymującej lamotryginy nawet o 50% (patrz punkty 4.4 i 4.5). Zaleca się stopniowe zmniejszanie dawek dobowych lamotryginy co tydzień o 50 do 100 mg (z szybkością nie większą niż 25% całkowitej dawki dobowej na tydzień) przez 3 tygodnie, chyba że odpowiedź kliniczna wskazuje inaczej. Można rozważyć kontrolę stężenia lamotryginy w surowicy przed i po przerwaniu hormonalnej antykoncepcji w celu potwierdzenia utrzymania wyjściowego stężenia lamotryginy. U kobiet, które chcą zakończyć hormonalną antykoncepcję, w której przez tydzień przyjmowany jest produkt bez substancji czynnej („tydzień bez tabletki”), stężenie lamotryginy w surowicy należy kontrolować w ciągu 3. tygodnia stosowania produktu zawierającego substancję czynną, tj. od 15. do 21. dnia cyklu. W celu oceny stężenia lamotryginy po całkowitym zaprzestaniu stosowania tabletek antykoncepcyjnych próbek krwi nie należy pobierać w pierwszym tygodniu po odstawieniu.

*Rozpoczynanie leczenia lamotryginą pacjentek stosujących hormonalną antykoncepcję.*

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

*Rozpoczynanie i przerwanie hormonalnej antykoncepcji u pacjentek przyjmujących podtrzymujące dawki lamotryginy i STOSUJĄCYCH leki indukujące glukuronidację lamotryginy*

Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

**Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem**

Jeśli lamotrygina jest dołączana do stosowanej terapii atazanawirem z rytonawirem, modyfikacja zalecanego zwiększania jej dawki nie powinna być konieczna.

U pacjentów, którzy stosują już podtrzymujące dawki lamotryginy i nie przyjmują produktów leczniczych indukujących glukuronidację, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy po dodaniu atazanawiru z rytonawirem lub zmniejszenie jej dawki po ich odstawieniu. Należy kontrolować stężenie lamotryginy w osoczu przed i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub odstawieniu atazanawiru z rytonawirem w celu określenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

**Stosowanie z lopinawirem/rytonawirem**

Jeśli lamotrygina jest dołączana do stosowanej terapii lopinawirem z rytonawirem, zmiana zalecanego sposobu zwiększania jej dawki nie powinna być konieczna.

U pacjentów, którzy stosują już podtrzymujące dawki lamotryginy i nie przyjmują produktów leczniczych indukujących glukuronidację, może być konieczne zwiększenie dawki lamotryginy po dodaniu lopinawiru z rytonawirem lub zmniejszenie jej dawki po ich odstawieniu. Należy kontrolować



stężenie lamotryginy w osoczu przed i w ciągu 2 tygodni po rozpoczęciu lub odstawieniu lopinawiru z rytonawirem w celu określenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy (patrz punkt 4.5).

#### Pacjenci w podeszłym wieku (>65 lat)

Modyfikacja zaleconego schematu dawkowania nie jest konieczna. Farmakokinetyka lamotryginy w tej grupie wiekowej nie różni się w sposób istotny od farmakokinetyki u osób młodszych (patrz punkt 5.2).

#### Zaburzenia czynności nerek

Należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Lameptil S u pacjentów z niewydolnością nerek. U pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek początkową dawkę lamotryginy należy ustalić z uwzględnieniem jednocześnie stosowanych przez pacjenta leków; u pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek może być skuteczne zmniejszenie dawek podtrzymujących (patrz punkty 4.4 i 5.2)

#### Zaburzenia czynności wątroby

Dawki początkowe, przyrosty dawek oraz dawki podtrzymujące należy na ogół zmniejszyć o około 50% u pacjentów z umiarkowaną niewydolnością wątroby (stopień B w klasyfikacji Childa-Pugha) oraz o 75% u pacjentów z ciężką niewydolnością wątroby (stopień C w klasyfikacji Childa-Pugha). Przyrosty dawek oraz dawki podtrzymujące należy dostosować do reakcji na leczenie (patrz punkt 5.2).

#### Sposób stosowania

Tabletki Lameptil S można rozpuścić w małej ilości wody (wystarczającej co najmniej do zanurzenia tabletki) lub można połknąć w całości, popijając niewielką ilością wody.

Jeśli obliczonej dawki lamotryginy (np. w leczeniu dzieci z padaczką lub pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby) nie można przeliczyć na całe tabletki, należy podać dawkę odpowiadającą mniejszej liczbie całych tabletek.

### **4.3 Przeciwwskazania**

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

### **4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania**

#### Wysypka skórna

Istnieją doniesienia o skórnych reakcjach niepożądanych, które występują zwykle w ciągu pierwszych 8 tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. W większości wysypki są lekkie i ustępują samoistnie, ale opisywano również ciężkie wysypki, wymagające hospitalizacji i przerwania leczenia lamotryginą. Należą do nich potencjalnie zagrażające życiu wysypki, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (ang. Stevens-Johnson Syndrome, SJS), toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka (ang. toxic epidermal necrolysis, TEN) i osutka polekowa z eozynofilią i objawami układowymi (DRESS), (patrz punkt 4.8).

U włączonych do badań klinicznych dorosłych pacjentów z padaczką, przyjmujących aktualnie zalecane dawki lamotryginy, częstość ciężkich wysypek skórnych wynosi około 1 na 500. Około połowy z nich stanowiły przypadki opisywane, jako zespół Stevensa-Johnsona (1 na 1000). W badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym częstość ciężkiej wysypki skórnej wynosi około 1 na 1000.

Ryzyko ciężkich wysypek skórnych u dzieci jest większe niż u dorosłych. Dostępne wyniki kilku badań sugerują, że częstość wysypek skórnych wymagających hospitalizacji u dzieci z padaczką wynosi od 1 na 300 do 1 na 100.

U dzieci początkowe objawy wysypki mogą być mylone z zakażeniem. U dzieci, u których występują objawy w postaci wysypki i gorączki w ciągu pierwszych 8 tygodni leczenia, lekarz powinien rozważyć możliwość reakcji na lamotryginę.

Ponadto wydaje się, że ogólne ryzyko wysypki jest silnie związane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy oraz stosowaniem większych niż zalecane przyrostów dawki lamotryginy (patrz punkt 4.2)
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z alergią lub wysypką po zastosowaniu innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, gdyż częstość nieciężkiej wysypki po leczeniu lamotryginą była u nich w przybliżeniu trzykrotnie większa niż u osób bez takich zdarzeń w wywiadzie.

Należy niezwłocznie ocenić stan każdego pacjenta (dorosłych i dzieci), u którego wystąpi wysypka i natychmiast odstawić Lameptil S, chyba że wysypka jednoznacznie nie jest związana z leczeniem lamotryginą. Nie zaleca się wznowiania stosowania produktu Lameptil S u pacjentów, u których przerwano leczenie na skutek wystąpienia wysypki związanej z wcześniejszym stosowaniem lamotryginy, chyba że potencjalna korzyść z leczenia wyraźnie przeważa nad ryzykiem. U pacjentów, u których podczas stosowania lamotryginy wystąpił SJS, TEN lub DRESS, nie wolno jej już nigdy ponownie stosować.

Wysypkę opisywano również jako część zespołu nadwrażliwości, związanego z występowaniem różnych objawów ogólnoustrojowych, w tym gorączki, powiększenia węzłów chłonnych, obrzęku twarzy, nieprawidłowości dotyczących krwi i wątroby i aseptycznego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8). Zespół ten może przebiegać z różną ciężkością i rzadko może prowadzić do zespołu rozsianego wykrzepiania wewnątrznaczyniowego oraz zaburzeń wielonarządowych. Należy pamiętać, że wczesne objawy nadwrażliwości (np. gorączka, powiększenie węzłów chłonnych) mogą występować nawet wtedy, kiedy wysypka nie jest widoczna. W przypadku wystąpienia takich objawów przedmiotowych i podmiotowych należy niezwłocznie ocenić stan pacjenta i przerwać stosowanie produktu Lameptil S, jeśli nie można ustalić innej etiologii.

Aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych ustępowało zazwyczaj po odstawieniu produktu leczniczego, ale w kilku przypadkach nastąpił nawrót po ponownym podaniu lamotryginy. Powtórna ekspozycja na lamotryginę skutkowałą szybkim nawrotem objawów, często bardziej nasilonych. Jeśli przyczyną przerwania leczenia lamotryginą było aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych, nie należy jej powtórnie podawać.

#### Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa

Myśli i zachowania samobójcze zgłaszano u pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi w różnych wskazaniach. Metaanaliza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań z zastosowaniem leków przeciwpadaczkowych również wykazała niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Mechanizm powstania tego ryzyka nie jest znany, a dostępne dane nie wykluczają, że może być ono zwiększone w przypadku stosowania lamotryginy.

Dlatego pacjentów należy monitorować, czy nie występują u nich objawy myśli i zachowań samobójczych oraz rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjentów (i opiekunów pacjentów) należy poinformować o konieczności zasięgnięcia porady lekarskiej w przypadku wystąpienia objawów zdarzeń związanych z samobójstwem.

U pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym mogą się nasilić objawy depresji i (lub) wystąpić zachowania samobójcze niezależnie od tego, czy pacjenci przyjmują leki stosowane w tym wskazaniu (w tym Lameptil S), czy nie. Dlatego pacjentów otrzymujących Lameptil S w leczeniu zaburzeń afektywnych dwubiegunowych należy ściśle obserwować, czy nie występują u nich objawy klinicznego nasilenia choroby (w tym rozwój nowych objawów) oraz zdarzenia związane z samobójstwem, zwłaszcza na początku leczenia lub podczas zmian dawkowania. U niektórych pacjentów, na przykład z zachowaniami lub myślami samobójczymi w wywiadzie, u młodych

dorośli i u pacjentów, u których występowały znacznie nasilone myśli samobójcze przed rozpoczęciem leczenia, ryzyko myśli lub prób samobójczych może być większe i powinni oni pozostawać pod ścisłą kontrolą podczas leczenia.

U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego pogorszenia choroby (w tym rozwój nowych objawów) i (lub) pojawią się myśli i (lub) zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą ciężkie, wystąpią nagle lub nie będą częścią obserwowanych dotychczas u pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

### Hormonalna antykoncepcja

#### *Wpływ hormonalnej antykoncepcji na skuteczność lamotryginy*

Produkt złożony zawierający etynyloestradiol i lewonorgestrel (30 µg i 150 µg) zwiększa około dwukrotnie klirens lamotryginy, zmniejszając jej stężenie (patrz punkt 4.5). Zmniejszenie stężenia lamotryginy w osoczu wiązało się z utratą kontroli ataków padaczkowych. W większości przypadków po etapie zwiększania dawki może być konieczne zastosowanie dwukrotnie większej dawki podtrzymującej lamotryginy w celu uzyskania największej odpowiedzi terapeutycznej. Po odstawieniu hormonalnych środków antykoncepcyjnych klirens lamotryginy może się zmniejszyć o połowę. Zwiększenie stężenia lamotryginy może być przyczyną wystąpienia działań niepożądanych zależnych od dawki, dlatego pacjentki należy obserwować w kierunku występowania takich działań.

U pacjentek, które nie przyjmują leków indukujących glukuronidację lamotryginy, a stosują hormonalną antykoncepcję, w której przez tydzień przyjmuje się pozbawione hormonów tabletki (co odpowiada „tygodniowi bez tabletki”), w czasie tego tygodnia może następować stopniowe, przemijające zwiększenie stężenia lamotryginy (patrz punkt 4.2). Wahania stężenia lamotryginy tego rzędu mogą powodować wystąpienie działań niepożądanych. Z tego względu należy rozważyć stosowanie antykoncepcji, w której nie ma tygodnia bez tabletki (np. hormonalnych środków antykoncepcyjnych o ciągłej aktywności lub metod niehormonalnych). Nie badano interakcji między lamotryginą a innymi doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub lekami stosowanymi w hormonalnej terapii zastępczej (HTZ), ale mogą one mieć podobny wpływ na parametry farmakokinetyczne lamotryginy.

#### *Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnej antykoncepcji*

Badanie interakcji z udziałem 16 zdrowych ochotniczek wykazało, że jednoczesne stosowanie lamotryginy i hormonalnych środków antykoncepcyjnych (preparatu złożonego, zawierającego etynyloestradiol i lewonorgestrel) może powodować niewielkie zwiększenie klirensu lewonorgestrelu oraz zmiany stężenia FSH i LH w surowicy (patrz punkt 4.5). Wpływ tych zmian na aktywność owulacyjną jajników nie jest znana. Nie można jednak wykluczyć zmniejszenia skuteczności antykoncepcyjnej u niektórych pacjentek stosujących jednocześnie produkty hormonalne i lamotryginę. Dlatego pacjentki należy poinformować o konieczności niezwłocznego zgłaszania zmian pojawiających się w cyklu miesięcznym (np. krwawienia międzymiesiączkowego).

### Reduktaza dihydrofolianowa

Lamotrygina wykazuje słabe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego, więc podczas długotrwałego leczenia istnieje możliwość zaburzeń metabolizmu folianów (patrz punkt 4.6). Jednak podczas długotrwałego stosowania u ludzi (do 1 roku) lamotrygina nie powodowała znaczących zmian stężenia hemoglobiny, średniej objętości krwinek lub stężenia 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 były znacząco zmienione. Jednak u pacjentów z niewydolnością nerek można oczekiwać kumulacji metabolitu glukuronidowego, dlatego należy zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z niewydolnością nerek.

Pacjenci przyjmujący inne produkty zawierające lamotryginę  
Produktu Lametil S nie należy podawać bez konsultacji z lekarzem pacjentom leczonym jednocześnie innymi produktami zawierającymi lamotryginę.

#### Rozwój dzieci

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

#### Środki ostrożności związane z leczeniem padaczki

Tak, jak w przypadku innych leków przeciwpadaczkowych, nagłe odstawienie produktu Lametil S może spowodować nawrót napadów padaczkowych. Jeśli względy bezpieczeństwa (np. wysypka) nie wymagają przerwania leczenia, dawkę produktu Lametil S należy zmniejszać stopniowo w ciągu dwóch tygodni.

W piśmiennictwie istnieją doniesienia, że ciężkie napady padaczkowe, w tym stan padaczkowy, mogą prowadzić do rabdomiolizy, niewydolności wielonarządowej i rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego, czasami prowadzącymi do zgonu. Podobne przypadki obserwowano w związku ze stosowaniem lamotryginy.

Można zaobserwować klinicznie istotne zwiększenie częstości napadów padaczkowych zamiast jego zmniejszenia. U pacjentów, u których występuje więcej niż jeden rodzaj napadów, należy ocenić korzyści z kontroli jednego typu napadów w stosunku do jakiegokolwiek pogorszenia objawów innego rodzaju napadów.

Lamotrygina może pogarszać objawy napadów mioklonicznych.

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

U dzieci przyjmujących lamotryginę w leczeniu typowych napadów nieświadomości skuteczność może nie być utrzymywana u wszystkich pacjentów.

#### Środki ostrożności związane z leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego

##### *Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat*

Stosowanie leków przeciwdepresyjnych wiąże się ze zwiększeniem ryzyka myśli i zachowań samobójczych u dzieci i młodzieży z zaburzeniami depresyjnymi i innymi zaburzeniami psychicznymi.

#### **4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji**

Badania interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są UDP-glukuronylotransferazy.

Nie dowiedziono, aby lamotrygina pobudzała lub hamowała w stopniu istotnym klinicznie aktywność wątrobowych enzymów oksydacyjnych, biorących udział w metabolizmie leków i mało prawdopodobne jest wystąpienie interakcji między lamotryginą i lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P450. Lamotrygina może pobudzać własny metabolizm, ale działanie to jest znikome i jego istotne konsekwencje kliniczne mało prawdopodobne.

Tabela 6: Wpływ innych produktów leczniczych na glukuronidację lamotryginy

Produkty lecznicze, które znacząco hamują glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze, które znacząco pobudzają glukuronidację lamotryginy	Produkty lecznicze, które ani nie hamują, ani nie pobudzają znacząco glukuronidacji lamotryginy
walproinian	fenytoina	okskarbazepina
	karbamazepina	felbamat
	fenobarbital	gabapentyna
	prymidon	lewetyracetam
	ryfampicyna	pregabalina
	lopinawir/rytonawir	topiramata
	produkt złożony zawierający etynyloestradiol i lewonorgestrel**	zonisamid
	atazanawir/rytonawir*	lit
		bupropion
		olanzapina
		arypiprazol

\* Wskazówki dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.2)

\*\* Nie badano innych doustnych środków antykoncepcyjnych ani leków stosowanych w hormonalnej terapii zastępczej, ale mogą one wpływać w podobny sposób 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 niemal dwukrotnie wydłuża średni okres półtrwania lamotryginy. U pacjentów otrzymujących jednocześnie walproinian należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

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

Istnieją doniesienia o występowaniu objawów ze strony ośrodkowego układu nerwowego, takich jak zawroty głowy, ataksja, podwójne widzenie, zaburzenia ostrości wzroku i nudności u pacjentów przyjmujących karbamazepinę po wprowadzeniu do leczenia lamotryginy. Objawy te ustępowały zwykle po zmniejszeniu dawki karbamazepiny. Podobne działanie obserwowano 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 w przypadku podawania lamotryginy w skojarzeniu z okskarbazepiną. Jednak w prospektywnym badaniu, w którym zdrowym dorosłym ochotnikom podawano 200 mg lamotryginy i 1200 mg okskarbazepiny, okskarbazepina nie zmieniała metabolizmu lamotryginy i 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 leków indukujących glukuronidację 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.

Retrospektywna analiza stężeń w osoczu pacjentów otrzymujących lamotryginę zarówno z gabapentyną, jak i bez gabapentyny wykazała, że gabapentyna nie zmienia klirensu lamotryginy.

Potencjalne interakcje między lewetyracetamem i lamotryginą oceniano na podstawie analiz stężeń

obu substancji w surowicy podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo. Dane te wskazują, że lamotrygina nie wpływa na farmakokinetykę lewetyracetamu i lewetyracetam nie wpływa na farmakokinetykę lamotryginy.

Na stężenia stacjonarne lamotryginy w osoczu nie wpływało jednoczesne podawanie pregabaliny (200 mg 3 razy na dobę). Nie stwierdzono interakcji farmakokinetycznych między lamotryginą i pregabalina.

Topiramamat nie zmieniał stężenia lamotryginy w osoczu. Podawanie lamotryginy powodowało zwiększenie o 15% stężenia topiramatu.

W badaniu z udziałem pacjentów z padaczką 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 farmakokinetykę lamotryginy.

Wprawdzie istnieją doniesienia o zmianach stężeń innych leków przeciwpadaczkowych w osoczu, ale w kontrolowanych badaniach nie dowiedziono wpływu lamotryginy na stężenia w osoczu jednocześnie podawanych leków przeciwpadaczkowych. Badania *in vitro* wykazują, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z miejsc wiązania z białkami.

#### Interakcje z innymi lekami psychotropowymi

Lamotrygina podawana 20 zdrowym osobom w dawce 100 mg na dobę nie zmieniała farmakokinetyki litu podawanego w postaci litu glukonianu bezwodnego w dawce 2 g dwa razy na dobę przez 6 dni.

Bupropion podawany doustnie w dawkach wielokrotnych nie wpływał znacząco na farmakokinetykę lamotryginy po podaniu jednorazowym u 12 osób i miał tylko nieznaczny wpływ na wartość AUC glukuronidu lamotryginy.

W badaniu z udziałem zdrowych dorosłych ochotników olanzapina w dawce 15 mg zmniejszała wartość AUC lamotryginy średnio o 24% i  $C_{max}$  o 20%. Nie oczekuje się, aby zmiana wartości tych parametrów miało znaczenie kliniczne. Lamotrygina w dawce 200 mg nie wpływała na farmakokinetykę olanzapiny.

Wielokrotne doustne podawanie lamotryginy w dawce 400 mg na dobę nie wpływało w stopniu istotnym klinicznie na farmakokinetykę pojedynczej dawki 2 mg rysperydonu u 14 zdrowych dorosłych ochotników. Po jednoczesnym podaniu 2 mg rysperydonu i lamotryginy senność zgłosiło 12 na 14 ochotników, podczas gdy w przypadku samego rysperydonu ten stosunek wynosił 1 na 20, a po podaniu samej lamotryginy nie zgłaszano senności.

W badaniu z udziałem 18 dorosłych pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym I typu, otrzymujących lamotryginę zgodnie z ustalonym schematem dawkowania (od 100 do 400 mg na dobę), dawki aripiprazolu zwiększano w ciągu 7 dni od 10 mg/dobę do docelowej dawki 30 mg/dobę, którą podawano raz na dobę przez kolejne 7 dni. Obserwowano zmniejszenie średniej wartości  $C_{max}$  i AUC lamotryginy o około 10%. Zmiana ta nie powinna mieć następstw klinicznych.

W badaniach *in vitro* wykazano, że dodanie do inkubacji amitryptyliny, bupropionu, klonazepamu, haloperydolu lub lorazepamu w minimalnym stopniu hamowało tworzenie głównego metabolitu lamotryginy, 2-N-glukuronidu. Doświadczenia te sugerują również, że klozapina, fluoksetyna, fenelzyna, rysperydon, sertralina lub trazodon nie hamują metabolizmu lamotryginy. Ponadto badanie metabolizmu bufuralolu w mikrosomach wątroby ludzkiej sugerowało, że lamotrygina nie zmniejsza klirensu produktów leczniczych, metabolizowanych głównie z udziałem izoenzymu CYP2D6.

#### Interakcje z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi

##### Wpływ hormonalnych środków antykoncepcyjnych na farmakokinetykę lamotryginy

Badanie z udziałem 16 ochotniczek wykazało, że doustna złożona tabletki antykoncepcyjna

zawierająca 30 µg etynyloestradiolu i 150 µg lewonorgestrelu powoduje około dwukrotne zwiększenie klirensu lamotryginy, prowadzące do zmniejszenia średnio o 52% wartości AUC i o 39% wartości  $C_{max}$ . Stężenie lamotryginy w surowicy zwiększało się podczas tygodnia bez aktywnej tabletki, a jego wartość pod koniec tygodnia bez czynnego produktu była średnio dwukrotnie większa, niż podczas skojarzonego stosowania z etynyloestradiolem i lewonorgestrellem (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 hormonalnej antykoncepcji 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 niewielkie zwiększenie klirensu lewonorgestrelu po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i  $C_{max}$  dla lewonorgestrelu średnio o odpowiednio 19% i 12%. Wykonany 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 dostarczyły 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 lamotryginy i skracala jej okres półtrwania ze względu na indukcję enzymów wątrobowych odpowiedzialnych za glukuronidację. U pacjentów przyjmujących jednocześnie ryfampicynę należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników lopinawir z rytonawirem zmniejszał około dwukrotnie stężenie lamotryginy w osoczu, prawdopodobnie przez pobudzenie glukuronidacji. U pacjentów przyjmujących jednocześnie lamotryginę i lopinawir z rytonawirem należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

W badaniu z udziałem dorosłych, zdrowych ochotników, atazanawir z rytonawirem (300 mg/100 mg) podawany przez 9 dni zmniejszył wartość AUC i  $C_{max}$  lamotryginy (w jednorazowej dawce 100 mg) o średnio, odpowiednio, 32% i 6%. U pacjentów otrzymujących terapię skojarzoną lamotryginą i atazanawirem z rytonawirem należy zastosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

Wykazano w warunkach *in vitro*, że lamotrygina (ale nie jej N(2) glukuronid) w potencjalnie istotnych klinicznie stężeniach jest inhibitorem transportera OCT2. Dane wskazują, że lamotrygina jest *in vitro* silniejszym inhibitorem OCT2 niż cymetydyna, a wartości  $IC_{50}$  wynoszą, odpowiednio, 53,8 µM oraz 186 µM. Jednoczesne stosowanie lamotryginy i wydalanych drogą nerkową produktów leczniczych, które są substratami dla OCT2 i (tj. metformina, gabapentyna i wardeniklina), może spowodować zwiększenie stężenia tych leków w osoczu. Nie określono jasno znaczenia klinicznego tej obserwacji, niemniej zaleca się ostrożność podczas leczenia skojarzonego.

## **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

### Ogólne ryzyko związane z lekami przeciwpadaczkowymi

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę specjalisty. Jeśli kobieta planuje ciążę, należy zrewidować konieczność leczenia przeciwpadaczkowego. U kobiet leczonych z powodu padaczki należy unikać nagłego przerwania leczenia przeciwpadaczkowego, gdyż może to prowadzić do przełomowych napadów drgawek z poważnymi konsekwencjami dla matki i jej nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wrodzonych wad rozwojowych u potomstwa matek leczonych lekami przeciwpadaczkowymi zwiększa się 2 do 3 razy w porównaniu ze spodziewaną częstością w populacji ogólnej, wynoszącą około 3%. Najczęściej opisywanymi wadami są: rozszczep wargi, wady rozwojowe układu krążenia i wady cewy nerwowej. Stosowanie kilku leków przeciwpadaczkowych wiąże się z większym ryzykiem wad rozwojowych płodu niż w przypadku monoterapii, dlatego leki przeciwdrgawkowe należy stosować w monoterapii, gdy tylko jest to możliwe.

#### Ryzyko związane z lamotryginą

##### Ciąża

Dane z okresu po wprowadzeniu produktu do obrotu, których źródłem było kilka rejestrów ciąży, przedstawiają wyniki uzyskane u ponad 2000 kobiet, u których stosowano lamotryginę w monoterapii w pierwszym trymestrze ciąży. Generalnie dane te nie wskazują na znaczące zwiększenie ryzyka wrodzonych wad rozwojowych, chociaż nie są one nadal wystarczające do wykluczenia umiarkowanie zwiększonego ryzyka rozszczepu wargi i podniebienia. Badania na zwierzętach wykazały toksyczność rozwojową (patrz punkt 5.3).

Jeśli leczenie produktem Lameptil S w okresie ciąży uznano za konieczne, zalecane jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki terapeutycznej.

Lamotrygina słabo hamuje aktywność reduktazy dihydrofolianowej, co może teoretycznie prowadzić do zwiększonego ryzyka uszkodzeń zarodka i płodu na skutek zmniejszenia stężenia kwasu foliowego (patrz punkt 4.4). Można rozważyć podawanie kwasu foliowego kobietom planującym ciążę lub we wczesnej ciąży.

Fizjologiczne zmiany zachodzące w okresie ciąży mogą wpływać na stężenie lamotryginy i (lub) jej działanie lecznicze. Istnieją doniesienia o zmniejszonym stężeniu lamotryginy w osoczu w okresie ciąży i o możliwym ryzyku utraty kontroli napadów padaczkowych. Stężenie lamotryginy może się w sposób nagły zwiększyć po porodzie, co zagraża wystąpieniem działań niepożądanych zależnych od dawki leku. Z tego względu należy kontrolować stężenie lamotryginy w surowicy przed ciążą, w jej trakcie oraz po porodzie, a także zaraz po urodzeniu. W razie konieczności dawkę należy dostosować w celu utrzymania stężenia lamotryginy w osoczu na tym samym poziomie, co przed ciążą lub dostosowania zgodnie z odpowiedzią kliniczną. Oprócz tego po urodzeniu należy monitorować działania niepożądane zależne od dawki.

##### Karmienie piersią

Istnieją doniesienia o przenikaniu lamotryginy do mleka kobiecego w bardzo zmiennych stężeniach, co powoduje, że jej całkowite stężenie u niemowląt osiąga do około 50% stężenia stwierdzanego u matki. Dlatego u niektórych dzieci karmionych piersią lamotrygina może osiągać stężenie w surowicy, które może dawać efekty farmakologiczne. W niewielkiej grupie niemowląt narażonych na lamotryginę nie obserwowano żadnych działań niepożądanych.

Należy ocenić stosunek potencjalnych korzyści z karmienia piersią do możliwego ryzyka działań niepożądanych u dziecka. Jeśli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, niemowlę należy obserwować, czy nie występują u niego działania niepożądane.

##### Płodność

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

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Ze względu na różnice osobnicze w reakcji na leki przeciwpadaczkowe pacjenci przyjmujący Lameptil S w leczeniu padaczki powinni skonsultować z lekarzem specyficzne problemy związane z prowadzeniem pojazdów i padaczką.

Nie przeprowadzono badań wpływu produktu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie



maszyn. W dwóch badaniach z udziałem ochotników wykazano, że wpływ lamotryginy na precyzyjną koordynację wzrokowo-ruchową, ruchy gałek ocznych, zdolność zachowania równowagi ciała i subiektywne działanie sedatywne, nie różnił się od wpływu placebo. W badaniach klinicznych lamotryginy opisywano działania niepożądane o charakterze neurologicznym, takie jak zawroty głowy i podwójne widzenie. Dlatego przed prowadzeniem pojazdów i obsługiwaniem maszyn pacjenci powinni ocenić, jak wpływa na nich leczenie produktem Lameptil S.

#### 4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane związane z leczeniem padaczki i z leczeniem zaburzenia afektywnego dwubiegunowego przedstawiono w poniższej tabeli na podstawie dostępnych danych z kontrolowanych badań klinicznych i innych danych klinicznych.

Częstości działań niepożądanych ustalono na podstawie kontrolowanych badań klinicznych dotyczących monoterapii padaczki (oznaczone <sup>†</sup>) i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego (oznaczone <sup>§</sup>).

Jeśli częstość działania niepożądanego w badaniu klinicznym dotyczącym padaczki i zaburzenia afektywnego dwubiegunowego była różna, przedstawiono kategorię częstości najbardziej zachowawczą. Jeśli zaś niedostępne były dane z kontrolowanego badania, posłużono się częstością z innych danych klinicznych.

W klasyfikacji działań niepożądanych posłużono się następującą konwencją: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ), bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zaburzenia hematologiczne <sup>1</sup> , w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	Bardzo rzadko
	Powiększenie węzłów chłonnych <sup>1</sup>	Częstość nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół nadwrażliwości <sup>2</sup> (z takimi objawami, jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości dotyczące krwi i wątroby, rozsiane krzepnięcie śródnaczyniowe, niewydolność wielonarządowa)	Bardzo rzadko
Zaburzenia psychiczne	Agresywność, drażliwość	Często
	Splątanie, omamy, tiki	Bardzo rzadko
Zaburzenia układu nerwowego	Bóle głowy <sup>†§</sup>	Bardzo często
	Senność <sup>†§</sup> , zawroty głowy <sup>†§</sup> , drżenie <sup>†</sup> , bezsenność <sup>†</sup> , pobudzenie <sup>§</sup>	Często
	Ataksja <sup>†</sup>	Niezbyt często
	Oczopląs <sup>†</sup> , aseptyczne zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4)	Rzadko
	Chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona <sup>3</sup> , objawy pozapiramidowe, choreoatetoza <sup>†</sup> , zwiększenie częstości napadów padaczkowych	Bardzo rzadko
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie <sup>†</sup> , niewyraźne widzenie <sup>†</sup>	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	Rzadko

Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności <sup>†</sup> , wymioty <sup>†</sup> , biegunka <sup>†</sup> , suchość błony śluzowej jamy ustnej <sup>§</sup>	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zaburzenia czynności wątroby <sup>4</sup> , zwiększone wyniki badań czynnościowych wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna <sup>5,§</sup> Zespół Stevensa-Johnsona <sup>§</sup> Toksyczne martwicze oddzielenie się naskórka, DRESS	Bardzo często Rzadko Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów <sup>§</sup> Objawy rzekomotoczniowe	Często Bardzo rzadko
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie, ból <sup>§</sup> , ból pleców <sup>§</sup>	Często

#### Opis wybranych działań niepożądanych

- <sup>1</sup> Zaburzenia hematologiczne i powiększenie węzłów chłonnych mogą, ale nie muszą być związane z zespołem nadwrażliwości (patrz Zaburzenia układu immunologicznego<sup>2</sup>).
- <sup>2</sup> Opisywano również wysypkę, jako jeden z elementów zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów układowych, takich jak gorączka, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowości dotyczące krwi i wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i rzadko może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić nawet bez wyraźnej wysypki. W razie wystąpienia takich objawów przedmiotowych i podmiotowych, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i jeśli nie można ustalić innej etiologii - przerwać stosowanie produktu Lametil S.
- <sup>3</sup> Te działania notowano podczas innych badań 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.
- <sup>4</sup> Zaburzenia czynności wątroby są zwykle związane z reakcjami nadwrażliwości, ale zgłaszano także pojedyncze przypadki bez widocznych oznak nadwrażliwości.
- <sup>5</sup> W badaniach klinicznych u osób dorosłych wysypka skórna wystąpiła u maksymalnie 8-12% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5-6% pacjentów otrzymujących placebo. U 2% pacjentów wysypka skórna była przyczyną odstawienia lamotryginy. Wysypka, zwykle grudkowo-plamista, występuje zwykle w ciągu ośmiu tygodni od rozpoczęcia leczenia i ustępuje po odstawieniu produktu Lametil S (patrz punkt 4.4).

Opisywano przypadki ciężkiej, potencjalnie zagrażającej życiu wysypki, w tym zespołu Stevensa-Johnsona i toksycznego martwiczego oddzielenia się naskórka (zespół Lyella). Wprawdzie u większości pacjentów objawy ustępowały po przerwaniu leczenia lamotryginą, jednak u niektórych osób następowało nieodwracalne bliznowacenie i, w rzadkich przypadkach, zgon (patrz punkt 4.4).

Ogólne ryzyko wysypki jest silnie związane z:

- dużymi dawkami początkowymi lamotryginy i stosowaniem większych niż zalecane przyrostów dawki lamotryginy (patrz punkt 4.2)
- jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2).

Istnieją również doniesienia o wysypce stanowiącej element zespołu nadwrażliwości, który obejmuje szereg różnorodnych objawów ogólnoustrojowych (patrz Zaburzenia układu immunologicznego<sup>2</sup>)

Istnieją doniesienia o zmniejszeniu gęstości mineralnej kości, osteopenii, osteoporozie i złamaniach kości u pacjentów długotrwale leczonych lamotryginą. Nie poznano mechanizmu wpływu lamotryginy

na metabolizm kości.

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych  
Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa  
tel.: + 48 22 49 21 301  
faks: + 48 22 49 21 309  
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

### **4.9 Przedawkowanie**

#### Objawy podmiotowe i przedmiotowe

Opisane są przypadki, w których zostały zażyte jednorazowo dawki przekraczające 10 do 20 razy maksymalną dawkę terapeutyczną. Przedawkowanie wywołało takie objawy, jak oczopląs, ataksja, upośledzenie świadomości i śpiączka.

Po przedawkowaniu obserwowano również rozszerzenie zespołu QRS (opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego). Wydłużenie czasu trwania zespołu QRS do ponad 100 ms może wiązać się z cięższym działaniem toksycznym.

#### Leczenie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy umieścić w szpitalu i zastosować odpowiednie leczenie podtrzymujące. Jeśli jest to wskazane, należy zastosować leczenie zmierzające do zmniejszenia wchłaniania leku (węgiel aktywowany), a dalsze postępowanie należy dostosować do wskazań klinicznych. Brak doświadczenia dotyczącego stosowania hemodializy w leczeniu przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek 4-godzinna hemodializa usuwała 20% dawki lamotryginy (patrz punkt 5.2).

## **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwdrgawkowe. 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 częstotliwością wyładowania potencjałów czynnościowych neuronów oraz hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika, który odgrywa kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te przyczyniają się prawdopodobnie do właściwości przeciwpadaczkowych lamotryginy.

W odróżnieniu od tego nie ustalono mechanizmu działania leczniczego lamotryginy w zaburzeniach afektywnych dwubiegunowych, chociaż prawdopodobnie ważna jest tu interakcja z kanałami sodowymi bramkowanymi napięciem.

#### Własności farmakodynamiczne

W badaniach określających wpływ produktów leczniczych na ośrodkowy układ nerwowy wykazano, że wyniki uzyskane dla lamotryginy w dawce 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, zwiększało zaburzenia równowagi ciała oraz wywierało subiektywne działanie uspokajające.

W innym badaniu karbamazepina w pojedynczych dawkach doustnych 600 mg znacznie zaburzała precyzyjną koordynację wzrokowo-słuchową i ruchy gałek ocznych, nasilając jednocześnie zaburzenia równowagi i częstość akcji serca, podczas gdy wyniki dla lamotryginy w dawkach 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 skojarzonego leczenia napadów częściowych u pacjentów w wieku od 1 do 24 miesięcy oceniono w niewielkim, kontrolowanym placebo, z podwójnie ślepą próbą badania odstawienia leku. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów, stosując schemat zwiększania dawki podobny do schematu u dzieci w wieku od 2 do 12 lat. Ponieważ 2 mg lamotryginy zawarte w tabletkach są najmniejszą dostępną mocą, dlatego w niektórych przypadkach w fazie zwiększania dawki dostosowano standardowy schemat dawkowania (podając na przykład tabletki 2 mg co drugi dzień, jeśli obliczona dawka dobową była mniejsza niż 2 mg). W przypadku dawek, których nie można podać, stosując Lametil S, należy zastosować inne, dostępne postacie lamotryginy. Stężenie w surowicy badano pod koniec drugiego tygodnia zwiększania dawki i w przypadku, gdy stężenie było większe niż 0,41 µg/ml (czyli oczekiwane stężenie u dorosłych w tym czasie), kolejną dawkę zmniejszono lub jej nie zwiększono. U niektórych pacjentów konieczne było zmniejszenie dawki maksymalnie o 90% pod koniec drugiego tygodnia. Trzydziestu ośmiu badanych, u których uzyskano odpowiedź na leczenie (zmniejszenie częstości napadów o ponad 40%) przydzielono losowo albo do grupy placebo, albo do grupy kontynuującej leczenie lamotryginą. Odsetek badanych z niepowodzeniem terapeutycznym wynosił 84% (16 na 19 badanych) w ramieniu z placebo i 58% (11 na 19 badanych) w ramieniu z lamotryginą. Różnica nie była statystycznie istotna: 26,3% przy 95% przedziale ufności -2,6% do 50,2%, p=0,07.

Łącznie 256 pacjentom w wieku od 1 do 24 miesięcy podawano lamotryginę w dawkach od 1 do 15 mg/kg mc./dobę przez okres do 72 tygodni. Profil bezpieczeństwa stosowania lamotryginy u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat był zbliżony do profilu u dzieci starszych, z wyjątkiem tego, że częściej obserwowano klinicznie istotne nasilenie napadów padaczkowych ( $\geq 50\%$ ) u dzieci w wieku poniżej 2 lat (26%) w porównaniu do dzieci starszych (14%).

#### Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania w leczeniu zespołu Lennox-Gastauta

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

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

Skuteczność lamotryginy w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I oceniono w dwóch badaniach.

Badanie SCAB2003 było wielośrodkowym, z podwójnie ślepą próbą, kontrolowanym placebo i litem, randomizowanym badaniem oceniającym skuteczność stałej dawki w długotrwałym zapobieganiu pogorszeniu i nawrotu depresji i (lub) manii u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I, u których ostatnio lub obecnie wystąpił ciężki epizod depresyjny. Po ustabilizowaniu nastroju przez zastosowanie lamotryginy w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, pacjentów losowo przydzielono 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 otrzymującej placebo, przez 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, jednak różniło się od badania SCAB2003 zastosowaniem zmiennej dawki lamotryginy (od 100 do 400 mg/dobę) oraz włączeniem pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I, u których ostatnio lub obecnie wystąpił epizod manii. Wyniki zostały przedstawione w tabeli 7.

Tabela 7: Podsumowanie wyników badań oceniających skuteczność lamotryginy w zapobieganiu epizodom zaburzeń nastroju u pacjentów z zaburzeniem afektywnym dwubiegunowym typu I

<b>Odsetek pacjentów, u których do tygodnia 76. nie wystąpiły zaburzenia</b>						
	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
Wartość p w teście log rank	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresji	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Wartość p w teście log rank	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Bez manii	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Wartość p w teście log rank	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

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

Skuteczność lamotryginy stosowanej w skojarzeniu z lekami stabilizującymi nastroj nie została odpowiednio zbadana.

#### Badanie wpływu lamotryginy na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu

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

## **5.2 Właściwości farmakokinetyczne**

### Wchłanianie

Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego bez znaczącego metabolizmu pierwszego przejścia. Największe stężenie w osoczu występuje po upływie około 2,5 godziny od podania doustnego. Spożycie pokarmu nieznacznie wydłuża czas do osiągnięcia największego stężenia, ale nie ma wpływu na ilość wchłanianego leku. Na wartość największego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym ma wpływ duża zmienność międzyosobnicza, ale rzadko obserwuje się różnice u tego samego pacjenta.

### Dystrybucja

Lamotrygina wiąże się w 55% z białkami osocza. Jest bardzo mało prawdopodobne, aby uwalnianie z połączeń z białkami mogło mieć wpływ na toksyczność. Objętość dystrybucji wynosi około 0,92 do 1,22 l/kg.

### Metabolizm

Za metabolizm lamotryginy odpowiadają enzymy UDP-glukuronylotransferazy.

Lamotrygina indukuje swój własny metabolizm w niewielkim stopniu, zależnym od dawki. Jednak brak dowodów potwierdzających wpływ lamotryginy na farmakokinetykę innych leków

przeciwpadaczkowych, a dane wskazują, że interakcje między lamotryginą i produktami leczniczymi metabolizowanymi z udziałem enzymów cytochromu P450 są mało prawdopodobne.

### Wydalenie

Pozorny klirens osoczowy u zdrowych osób wynosi około 30 ml/min. Klirens lamotryginy jest głównie wynikiem metabolizmu, a następnie wydalania glukuronidowych metabolitów w moczu. Mniej niż 10% lamotryginy wydalana się w moczu w postaci niezmienionej, a tylko około 2% wydalane jest z kałem.

Klirens i okres półtrwania są niezależne od dawki. Szacuje się, że pozorny okres półtrwania u zdrowych osób wynosi około 33 godzin (w zakresie od 14 do 103 godzin). W badaniu u pacjentów z zespołem Gilberta średnia wartość pozornego klirensu była zmniejszona o 32% w porównaniu z grupą kontrolną, ale wartości mieściły się w zakresie dla ogólnej populacji.

Jednoczesne podawanie innych produktów leczniczych znacznie wpływa na okres półtrwania lamotryginy. Średni okres półtrwania skraca się do około 14 godzin podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących glukuronidację, takich jak karbamazepina lub fenytoina, a wydłuża się średnio do około 70 godzin podczas jednoczesnego podawania walproinianu (patrz punkt 4.2).

### Liniowość/nieliniowość

Farmakokinetyka lamotryginy jest liniowa w zakresie do 450 mg, największej badanej pojedynczej dawki.

### Szczególne grupy pacjentów

#### Dzieci

Klirens lamotryginy w przeliczeniu na masę ciała jest większy u dzieci niż u dorosłych, a największe wartości występują u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Okres półtrwania lamotryginy u dzieci jest zasadniczo krótszy niż u dorosłych i wynosi średnio około 7 godzin podczas jednoczesnego stosowania produktów leczniczych indukujących enzym, takich jak karbamazepina i fenytoina, natomiast zwiększa się do średnich wartości 45 do 50 godzin podczas jednoczesnego stosowania walproinianu (patrz punkt 4.2).

#### Niemowlęta w wieku od 2 do 26 miesięcy

U 143 dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy i masie ciała od 3 do 16 kg klirens był zmniejszony w porównaniu do starszych dzieci o tej samej masie ciała, które otrzymywały podobne dawki doustne w przeliczeniu na kilogram masy ciała, co dzieci w wieku powyżej 2 lat. Szacowany średni okres półtrwania u niemowląt w wieku poniżej 26 miesięcy wynosi 23 godziny w przypadku przyjmowania leków indukujących enzymy, 136 godzin w przypadku skojarzonego leczenia z walproinianem i 38 godzin u dzieci, które leczono nie podając leków indukujących lub hamujących enzymy. Zmienność międzyosobnicza klirensu po podaniu doustnym była duża w grupie dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy (47%). Przewidywane stężenia w osoczu u dzieci w wieku od 2 do 26 miesięcy mieściły się zazwyczaj w tym samym zakresie co u dzieci starszych, chociaż u niektórych dzieci o masie ciała mniejszej niż 10 kg możliwe jest zaobserwowanie większych wartości  $C_{max}$ .

#### Pacjenci w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnej analizy farmakokinetycznej u pacjentów z padaczką zarówno młodych, jak i w podeszłym wieku, biorących udział w tych samych badaniach klinicznych wskazują, że klirens lamotryginy nie zmieniał się w stopniu istotnym klinicznie. Po podaniu dawek pojedynczych pozorny klirens zmniejszał się o 12% z 35 ml/min u pacjentów w wieku 20 lat do 31 ml/min u pacjentów w wieku 70 lat. Po 48 tygodniach leczenia klirens zmniejszał się o 10% z 41 ml/min u młodszych pacjentów do 37 ml/min u pacjentów w podeszłym wieku. Ponadto farmakokinetykę lamotryginy badano w grupie 12 zdrowych osób w podeszłym wieku po podaniu jednorazowym dawki 150 mg. Średni klirens u pacjentów w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg mc.) jest zbliżony do średniej wartości klirensu (0,31 do 0,65 ml/min/kg mc.) uzyskanej w 9 badaniach przeprowadzonych z udziałem dorosłych pacjentów (z wyjątkiem pacjentów w podeszłym wieku), którzy otrzymywali

jednorazowo dawkę 30 do 450 mg.

#### Zaburzenia czynności nerek

Dwunastu ochotników z przewlekłą niewydolnością nerek i kolejnych sześć osób poddawanych hemodializie otrzymało pojedynczą dawkę 100 mg lamotryginy. Średni klirens wynosił 0,42 ml/min/kg mc. (przewlekła niewydolność nerek), 0,33 ml/min/kg mc. (między hemodializami) i 1,57 ml/min/kg mc. (podczas hemodializy) w porównaniu do 0,58 ml/min/kg mc. u zdrowych ochotników. Średnie okresy półtrwania w osoczu wynosiły 42,9 godziny (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między hemodializami) i 13,0 godzin (podczas hemodializy) w porównaniu z 26,2 godziny u zdrowych ochotników. Podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny średnio około 20% (przedział od 5,6 do 35,1) ilości lamotryginy obecnej w organizmie było usuwane. Dla tej populacji pacjentów początkowe dawki lamotryginy należy ustalać z uwzględnieniem innych jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych. U pacjentów ze znacznymi zaburzeniami czynności nerek skuteczne mogą być zmniejszone dawki podtrzymujące (patrz punkty 4.2 i 4.4).

#### Zaburzenia czynności wątroby

Badanie farmakokinetyki po podaniu jednorazowym przeprowadzono u 24 pacjentów z różnego stopnia zaburzeniami czynności wątroby oraz w grupie kontrolnej 12 zdrowych ochotników. Średni pozorny klirens lamotryginy wynosił 0,31, 0,24 i 0,10 ml/min/kg mc. u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby odpowiednio stopnia A, B i C w klasyfikacji Childa-Pugha, a 0,34 ml/min/kg mc. u zdrowych ochotników w grupie kontrolnej. 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, uzyskane na podstawie badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa stosowania, toksyczności po podaniu wielokrotnym, genotoksyczności i potencjalnego działania rakotwórczego, nie ujawniają występowania szczególnego zagrożenia dla ludzi.

W badaniach toksycznego wpływu na reprodukcję i toksyczności rozwojowej u gryzoni i królików po ekspozycji mniejszej lub zbliżonej do spodziewanej w warunkach klinicznych, nie obserwowano działania teratogennego, ale zmniejszenie masy ciała u płodów i opóźnienie kostnienia szkieletu. Nie można było badać skutków stosowania większych stężeń lamotryginy ze względu na toksyczność dla matek, dlatego nie określono jej działania teratogennego przy ekspozycji większej, niż w warunkach klinicznych.

U szczurów obserwowano zwiększoną śmiertelność płodów i noworodków, gdy lamotryginę podawano w późnym okresie ciąży i we wczesnym okresie pourodzeniowym. Działania te obserwowano przy przewidywanej ekspozycji w warunkach klinicznych.

U młodych szczurów przy dawce leku około dwukrotnie większej 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 pokolenia F1.

Badania na zwierzętach nie wykazały, by lamotrygina zmniejszała płodność. Lamotrygina zmniejszała stężenie kwasu foliowego u płodów szczurów. Uważa się, że niedobór kwasu foliowego wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

Lamotrygina powodowała zależne od dawki hamowanie końcowego prądu kanału hERG w komórkach nerkowych embrionów ludzkich. Wartość IC<sub>50</sub> była około dziewięciokrotnie 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 stwierdzono istotnego klinicznie wpływu lamotryginy na odstęp QT u zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

## **6. DANE FARMACEUTYCZNE**

### **6.1 Wykaz substancji pomocniczych**

Celuloza mikrokrystaliczna  
Powidon K30  
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)  
Hydroksypropyloceluloza  
Sacharyna sodowa  
Aromat czarnej porzeczki  
Magnezu stearynian  
Krzemionka koloidalna bezwodna

### **6.2 Niezgodności farmaceutyczne**

Nie dotyczy.

### **6.3 Okres ważności**

3 lata

### **6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania**

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Blister z folii PVC/PE/PVDC/Aluminium, zawierający; 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 90, 100, 100x1, 200 tabletek.

PP pojemnik z zamknięciem LDPE, zawierający: 90, 100, 200 tabletek.

Nie wszystkie rodzaje i wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

## **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Sandoz GmbH  
Biochemiestrasse 10  
6250 Kundl, Austria

## **8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Lameptil S, 25 mg	Pozwolenie nr 11701
Lameptil S, 50 mg	Pozwolenie nr 11716
Lameptil S, 100 mg	Pozwolenie nr 11715



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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 7.07.2005 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 17.11.2010 r.

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

29.01.2015