



CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Plexxo 25	25 mg tabletki
Plexxo 50	50 mg tabletki
Plexxo 100	100 mg tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

- 1 tabletkę Plexxo 25 zawiera 25 mg *Lamotriginum* (lamotryginy)
- 1 tabletkę Plexxo 50 zawiera 50 mg *Lamotriginum* (lamotryginy)
- 1 tabletkę Plexxo 100 zawiera 100 mg *Lamotriginum* (lamotryginy)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki

PLEXXO 25: żółtawe, okrągłe, płaskie niepowlekane tabletki z rowkiem (po jednej stronie).

PLEXXO 50: żółtawe, okrągłe, płaskie niepowlekane tabletki z rowkiem (po jednej stronie).

PLEXXO 100: żółtawe, tabletki w kształcie kwadratu z rowkiem na środku każdej strony, o jednej powierzchni wypukłej, drugiej płaskiej i podzielonej na ćwiartki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Dorośli

Leczenie napadów padaczkowych w monoterapii lub terapii skojarzonej. W kontrolowanych badaniach klinicznych wykazano skuteczność leku w napadach częściowych, w napadach częściowych z wtórnie uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi, w pierwotnie uogólnionych napadach toniczno-klonicznych oraz w napadach związanych z zespołem Lennox'a i Gastaut'a.

Dzieci

Produkt leczniczy Plexxo wskazany jest w leczeniu skojarzonym napadów częściowych i uogólnionych w tym toniczno-klonicznych i napadów związanych z zespołem Lennox'a i Gastaut'a. Nie zaleca się monoterapii w nowo rozpoznanej padaczce.

Po opanowaniu napadów w terapii skojarzonej można podjąć próbę odstawienia innych leków przeciwpadaczkowych dążąc do monoterapii preparatem Plexxo.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe (dorośli w wieku powyżej 18 lat)

Lamotrygina jest wskazana w zapobieganiu wystąpieniu chwiejności nastroju (zmian nastroju) u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, w szczególności w epizodach depresji.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Padaczka

Dawkowanie w padaczce jako monoterapia

Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat

Dawka początkowa w monoterapii przez pierwsze dwa tygodnie wynosi 25 mg raz na dobę, a następnie 50 mg raz na dobę przez kolejne dwa tygodnie. Dawkę należy zwiększać stopniowo każdego tygodnia o 50-100 mg do uzyskania oczekiwanego efektu leczniczego. Średnia dawka podtrzymująca optymalną reakcję na leczenie wynosi 100-200 mg/dobę, podawane w jednej lub

dwóch dawkach podzielonych. W niektórych przypadkach osiągnięcie oczekiwanej reakcji wymagało stosowania dawki 500 mg/dobę.

Tabela 1: Zalecany schemat ustalania dawki u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat (jako dawka dobową).

1 i 2 tydzień leczenia	3 i 4 tydzień leczenia	Dawka podtrzymująca
25 mg (raz na dobę)	50 mg (raz na dobę)	100-200 mg (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą dawka dobową może być stopniowo zwiększana o 50 do 100 mg co tydzień lub co 2 tygodnie.

Nie należy zwiększać dawki początkowej i kolejnych dawek ponad zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

***Dawkowanie w padaczce w leczeniu skojarzonym
Dorośli i młodzież w wieku powyżej 12 lat***

Dawka początkowa dla pacjentów przyjmujących walproinian lub walproinian z innym lekiem przeciwpadaczkowym wynosi 25 mg co drugi dzień przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie 25 mg raz na dobę przez kolejne dwa tygodnie. Następnie dawkę można zwiększać maksymalnie o 25-50 mg co 1 lub 2 tygodnie do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 100-200 mg/dobę, podane w jednej lub dwóch dawkach podzielonych.

Dawka początkowa dla pacjentów przyjmujących inne leki przeciwpadaczkowe (oprócz walproinianu), w tym induktory enzymów wątrobowych wynosi 50 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, a następnie 100 mg/dobę podane w dwóch dawkach podzielonych (tzn. 50 mg dwa razy na dobę) przez kolejne dwa tygodnie. Dawkę można zwiększać maksymalnie o 100 mg co 1 lub 2 tygodnie do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie. Dawka podtrzymująca wynosi zwykle 200-400 mg/dobę, podane w dwóch dawkach podzielonych.

W niektórych przypadkach osiągnięcie oczekiwanej reakcji wymagało stosowania dawki 700 mg/dobę.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, których zakres interakcji z lamotryginą jest obecnie nieznan (patrz: 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji), dawkę lamotryginy należy zwiększyć tak jak jest to zalecane dla leczenia skojarzonego z walproinianem.

Tabela 2: Zalecany schemat ustalania dawki w padaczce u dorosłych i młodzieży w wieku powyżej 12 lat w leczeniu skojarzonym (dawki dobowe):

	Tydzień 1 i 2	Tydzień 3 i 4	Dawka podtrzymująca
Walproinian sodu (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym)	12,5 mg (25 mg co drugi dzień)	25 mg (raz na dobę)	100-200 mg (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych). Dawkę można zwiększać o 25-50 mg co 1 lub 2 tygodnie do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej.
Inne leki przeciwpadaczkowe o właściwościach indukujących enzymy* (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym oprócz walproinianu)	50 mg (raz na dobę)	100 mg (w dwóch dawkach podzielonych)	200-400 mg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych). Dawkę można zwiększać o 100 mg co 1 lub 2 tygodnie do uzyskania optymalnej dawki podtrzymującej.

UWAGA: U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, dla których zakres interakcji z lamotryginą nie jest znany, zaleca się zwiększanie dawki lamotryginy jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem

*Na przykład: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon.

Nie należy zwiększać dawki początkowej i kolejnych dawek ponad zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Dzieci w wieku 2-12 lat

Ze względu na zawartość substancji aktywnej produkt leczniczy Plexxo nie jest przeznaczony do leczenia dzieci poniżej 2. roku życia.

Dawka początkowa dla pacjentów przyjmujących walproinian wynosi 0,15 mg/kg mc./dobę raz na dobę przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie 0,3 mg/kg mc./dobę raz na dobę przez kolejne dwa tygodnie. Dawkę należy zwiększać maksymalnie o 0,3 mg/kg mc. co 1 lub 2 tygodnie do uzyskania oczekiwanej reakcji. Zazwyczaj dawka podtrzymująca wynosi 1 do 5 mg/kg mc./dobę raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych, jednak nie powinna przekraczać 200 mg/dobę.

Dawka początkowa dla pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy wątrobowe w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym z innymi lekami przeciwpadaczkowymi (oprócz walproinianu) wynosi 0,6 mg/kg mc./dobę, podane w dwóch dawkach podzielonych (tzn. 0.3 mg/kg dwa razy na dobę) przez pierwsze dwa tygodnie, a następnie 1,2 mg/kg mc./dobę przez kolejne dwa tygodnie (tzn. 0.6 mg/kg dwa razy na dobę). Dawkę należy zwiększać maksymalnie o 1,2 mg/kg mc. co 1 lub 2 tygodnie do osiągnięcia pożądanego efektu klinicznego. Zazwyczaj dawka podtrzymująca wynosi 5 do 15 mg/kg mc./dobę, podane w dwóch dawkach podzielonych, jednak nie powinna przekraczać 400 mg/dzień.

Należy regularnie kontrolować masę ciała dziecka, aby stosować właściwą dawkę leku, a jeśli masa ciała uległa zmianie, dawka powinna zostać odpowiednio dostosowana.

U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, których zakres interakcji z lamotryginą jest obecnie nieznany (patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji), należy zwiększyć jej dawkę jak to jest zalecane w leczeniu skojarzonym z walproinianem.

Tabela 3: Zalecany schemat ustalania dawki u dzieci z padaczką w wieku 2-12 lat w leczeniu skojarzonym (całkowita dawka dobowo wyrażona w mg/kg mc./dobę):

	Tydzień 1 i 2	Tydzień 3 i 4	Średnia dawka podtrzymująca
Walproinian sodu (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym)	0,15 mg/kg** mc./dobę (raz na dobę)	0,3 mg/kg mc./dobę (raz na dobę)	Dawka dobowo może być stopniowo zwiększana co 1 lub 2 tygodnie o 0,3 mg/kg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej od 1 do 5 mg/kg mc./dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych), maksymalna dawka wynosi 200 mg/dobę.
Inne leki przeciwpadaczkowe mające właściwości indukujące enzymy* (w monoterapii lub w skojarzeniu z innym lekiem przeciwpadaczkowym oprócz walproinianu)	0,6 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg mc./dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	Dawka dobowo może być stopniowo zwiększana co 1 lub 2 tygodnie o 1,2 mg/kg aż do osiągnięcia dawki podtrzymującej od 5 do 15 mg/kg mc./dobę (podane w dwóch dawkach podzielonych); maksymalna dawka wynosi 400 mg/dobę.

UWAGA: U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, dla których zakres interakcji z lamotryginą nie jest znany, zaleca się zwiększanie dawki lamotryginy jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem

*Przykład: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon.

**** UWAGA:** Jeśli wyliczona dawka dobową mieści się w zakresie pomiędzy 1 a 2 mg, lamotrygina może być podawana w dawce 2 mg co drugi dzień. Jeśli wyliczona dawka dobową wynosi mniej niż 1 mg, lamotrygina nie powinna być podawana.

Nie należy zwiększać dawki początkowej i kolejnych dawek ponad zalecane ze względu na ryzyko wystąpienia wysypki (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania.).

W leczeniu dzieci w wieku 2-6 lat prawdopodobnie konieczne będzie stosowanie dawek podtrzymujących bliskich górnej granicy zalecanego zakresu dawkowania.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Brak dostatecznych danych dotyczących stosowania lamotryginy w tej grupie wiekowej.

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania w leczeniu padaczki

Jeśli w celu przejścia na monoterapię lamotryginą odstawia się stosowane uprzednio leki przeciwpadaczkowe lub jeśli inne leki dodawane są do lamotryginy, należy rozważyć możliwy wpływ wprowadzonych zmian na farmakokinetykę lamotryginy (patrz punkt 4.5. Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji).

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Ryzyko występowania wysypki skórnej związane z zastosowaniem dawki początkowej i późniejszych dawek nie jest istotnie większe (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Lamotrygina jest zalecana u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy są narażeni na ryzyko występowania stanów depresyjnych.

Następujący sposób podawania leku w okresie przejściowym powinien prowadzić do zapobieżenia stanom depresyjnym. Polega on na zwiększaniu dawki lamotryginy aż do uzyskania stałej dawki podtrzymującej i powinien zostać zaplanowany na okres przekraczający 6 tygodni (patrz: Tabela 4). Następnie, jeśli istnieją wskazania kliniczne, można zaprzestać podawania innych leków psychotropowych i (lub) przeciwpadaczkowych.

W zapobieganiu epizodów manii należy zastosować leczenie uzupełniające, bowiem nie ma wystarczających dowodów na skuteczność działania lamotryginy.

Tabela 4: Zalecane podwyższanie dawki do ogólnej stabilizującej dawki dziennej u dorosłych (w wieku powyżej 18 lat) w leczeniu zaburzeń dwubiegunowych.

Schemat leczenia	Tydzień 1 i 2	Tydzień 3 i 4	Tydzień 5	Dawka stabilizująca (Tydzień 6)
a) Leczenie uzupełniające lekami przeciwpadaczkowymi mającymi właściwości hamujące enzymy np. walproinian	12,5 mg (25 mg co drugi dzień)	25 mg (raz na dobę)	50 mg (raz na dobę lub w dwóch podzielonych dawkach na dobę)	100 mg (raz na dobę lub w dwóch podzielonych dawkach na dobę) (maksymalna dawka dobową wynosi 200 mg)

b) Leczenie uzupełniające lekami przeciwpadaczkowymi mającymi właściwości indukujące enzymy np. karbamazepina i fenobarbital u pacjentów nie przyjmujących walproinianu	50 mg (raz na dobę)	100 mg (w dwóch podzielonych dawkach na dobę)	200 mg (w dwóch podzielonych dawkach na dobę)	300 mg w tygodniu 6; w razie potrzeby dawka powinna być podwyższona do 400 mg/dobę w tygodniu 7. (w dwóch podzielonych dawkach na dobę)
c) Leczenie uzupełniające lekami, których interakcja farmakologiczna z lamotryginą nie została klinicznie wykazana, np. lit, bupropion lub monoterapia lamotryginą	25 mg (raz na dobę)	50 mg (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych na dobę)	100 mg (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych na dobę)	200 mg (100 do 400 mg) (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych na dobę)
UWAGA: U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe których zakres interakcji z lamotryginą nie jest znany, zaleca się podwyższenie dawki lamotryginy jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem				

**Docelowa dawka stabilizująca zależy od odpowiedzi klinicznej.

a) Terapia uzupełniająca lekami przeciwpadaczkowymi mającymi właściwości hamujące enzymy np. walproinianem.

Dawka początkowa lamotryginy dla pacjentów przyjmujących leki mające właściwości hamujące enzymy np walproinian, wynosi 25 mg co drugi dzień przez 2 tygodnie, następnie 25 mg raz na dobę przez kolejne 2 tygodnie. Dawka może zostać zwiększona do 50 mg raz na dobę (lub w dwóch podzielonych dawkach) przez pięć tygodni. Zwykle dawka podtrzymująca potrzebna aby uzyskać optymalną reakcję na leczenie wynosi 100 mg/dobę podane w jednej dawce na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych, jednak może zostać zwiększona do maksymalnie 200 mg/dobę w zależności od odpowiedzi klinicznej na leczenie.

b) Terapia uzupełniająca lekami przeciwpadaczkowymi mającymi właściwości indukujące enzymy np. karbamazepina i fenobarbital u pacjentów nie przyjmujących walproinianu.

Dawka początkowa lamotryginy dla pacjentów przyjmujących leki mające właściwości indukujące enzymy zawierające karbamazepinę i fenobarbital i nie przyjmujących walproinianu wynosi 50 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie 100 mg/dobę w dwóch dawkach podzielonych przez kolejne dwa tygodnie. W piątym tygodniu dawka powinna zostać podwyższona do 200 mg/dobę i podana w dwóch dawkach podzielonych. W szóstym tygodniu dawka może być zwiększona do 300 mg/dobę, jednak zwykle dawką niezbędną do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie jest 400 mg/dobę podane w dwóch dawkach podzielonych począwszy od siódmego tygodnia terapii.

c) Terapia uzupełniająca lekami, których farmakoterapeutyczne interakcje z lamotryginą nie zostały ustalone, np. lit, bupropion, lub monoterapia lamotryginą.

Dawka początkowa lamotryginy u pacjentów przyjmujących leki o nieznanym/teoretycznie możliwych farmakokinetycznych interakcjach z lamotryginą lub w monoterapii lamotryginą wynosi 25 mg raz na dobę przez dwa tygodnie, następnie 50 mg raz na dobę (lub w dwóch podzielonych dawkach) przez dwa tygodnie. Dawka powinna zostać podwyższona do 100 mg/dobę w piątym

tygodniu leczenia. Dawka podtrzymująca niezbędna do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie wynosi zwykle 200 mg na dobę lub w dwóch podzielonych dawkach, jednak w badaniach klinicznych stosowano dawki w zakresie od 100 do 400 mg.

Jak wskazano w poniższej Tabeli 5, inne leki psychotropowe mogą zostać odstawione kiedy zostanie osiągnięty stabilny stan po osiągnięciu docelowej dawki.

Tabela 5: Ogólne podtrzymujące, stabilizujące dawki dobowe w zaburzeniach dwubiegunowych po odstawieniu pierwotnego leku psychotropowego lub przeciwpadaczkowego

Leczenie	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3 i później*
a) po odstawieniu leku o właściwościach hamujących enzymy np. walproinianu	Podwojenie dawki stabilizującej n.p. 100 mg/dobę; docelowa dawka stabilizująca może być podwyższona w 1 tygodniu do 200 mg/ dobę	Dawka podtrzymująca (200 mg/dobę) (w dwóch dawkach podzielonych na dobę)	
b) po odstawieniu leku indukującego enzymy n.p. karbamazepiny, zależnie od stosowanej pierwotnie dawki	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
c) po odstawieniu leków psychotropowych lub leków przeciwpadaczkowych o nieznaną interakcji farmakokinetycznej z lamotryginą np. litu, bupropionu	Docelowa dawka stabilizująca osiągnięta przez podwyższanie dawki (200 mg/dobę) (w dwóch dawkach podzielonych na dobę) (100 do 400 mg)		
UWAGA: U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe, których zakres interakcji z lamotryginą nie jest znany, zaleca się podwyższenie dawki lamotryginy jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem			

* W razie potrzeby dawkę można podwyższyć do 400 mg/dobę.

a) Po odstawieniu leków hamujących enzymy, takich jak walproinian.

Pierwotna stabilizująca dawka lamotryginy musi zostać podwojona i kontynuowana po odstawieniu walproinianu.

b) Po odstawieniu leków indukujących enzymy, takich jak karbamazepina, zależnie od pierwotnej dawki podtrzymującej.

Po odstawieniu leku indukującego enzymy dawka lamotryginy powinna być stopniowo zmniejszana w okresie trzech tygodni.

c) Po odstawieniu innych leków psychotropowych lub leków przeciwpadaczkowych o nieznaną interakcją farmakokinetyczną z lamotryginą, np. lit, bupropion.

Docelowa dawka osiągnięta przy zastosowanym schemacie dawkowania powinna zostać utrzymana po odstawieniu innych leków.

Dostosowanie dobowej dawki lamotryginy u pacjentów z zaburzeniami dwubiegunowymi po dodaniu innego leku

Brak dostępnych danych klinicznych wskazujących na konieczność dostosowania dawki dobowej lamotryginy, jeśli podawane są jednocześnie inne leki. W oparciu o badania dotyczące interakcji sporządzono następujące zalecenia (patrz Tabela 6):

Tabela 6: Zalecane dawkowanie lamotryginy u pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym otrzymujących leczenie skojarzone (dawka dobową):

Schemat leczenia	Obecna stabilizująca dawka lamotryginy (mg/dobę)	Tydzień 1	Tydzień 2	Tydzień 3 i później
a) Dodanie inhibitorów enzymów, np. walproinianu, zależnie od pierwotnej dawki lamotryginy	200 mg	100 mg	Dawka podtrzymująca (100 mg/dobę)	
	300 mg	150 mg	Dawka podtrzymująca (150 mg/dobę)	
	400 mg	200 mg	Dawka podtrzymująca (200 mg/dobę)	
b) Dodanie induktorów enzymów, np. karbamazepiny u pacjentów nie przyjmujących walproinianu, zależnie od pierwotnej dawki lamotryginy	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
c) Dodanie leku psychotropowego lub leku przeciwpadaczkowego o nieznannej interakcji farmakokinetycznej z lamotryginą, np. litu, bupropionu	Podtrzymać dawkę docelową uzyskaną przez podwyższanie dawki (200 mg/dobę) (zakres 100 do 400 mg)			
UWAGA: U pacjentów przyjmujących leki przeciwpadaczkowe których zakres interakcji z lamotryginą nie jest znany, zaleca się podwyższenie dawki lamotryginy jak w leczeniu skojarzonym z walproinianem				

Odstawienie leczenia lamotryginą u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.

Badania kliniczne nie wykazały dalszego pogorszenia stanu zdrowia lub występowania działań niepożądanych związanych z nagłym odstawieniem lamotryginy, w porównaniu z placebo, dlatego też pacjenci mogą przerwać terapię bez stopniowego obniżania dawki.

Dzieci w wieku poniżej 18 lat

W tej grupie wiekowej bezpieczeństwo i skuteczność nie zostały zbadane. Dlatego nie można określić zaleceń co do dawkowania leku.

Ogólne zalecenia dotyczące stosowania leku

Sposób podawania

Plexxo tabletki mogą być podzielone na dwie lub cztery części odpowiednio i powinny być połknięte z niewielką ilością wody.

Jeśli wyliczona dawka lamotryginy (np. w leczeniu dzieci lub pacjentów z zaburzoną czynnością wątroby) nie równa się dawce leku zawartej w określonej liczbie całych lub podzielnych tabletek, dawkę należy zaokrąglić do najniższej liczby całych lub podzielnych tabletek

Pacjenci w wieku powyżej 65 lat

Nie ma konieczności zmiany zalecanego dawkowania w tej grupie wiekowej. U pacjentów w wieku powyżej 65 lat farmakokinetyka lamotryginy nie różni się istotnie w stosunku do grupy młodszych dorosłych.

Pacjenci z zaburzeniem czynności wątroby

Dawka początkowa, dawka stopniowo podwyższana i dawka podtrzymująca u pacjentów z umiarkowanym zaburzeniem czynności wątroby (stopień B niewydolności wątroby wg klasyfikacji Child –Pugh) powinna być zmniejszona o około 50%, natomiast u osób z ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (stopień C wg klasyfikacji Child –Pugh) – o około 75%. Dawki w okresie podwyższania i dawki podtrzymujące należy dostosować do odpowiedzi klinicznej (patrz punkt 5.2. Właściwości farmakokinetyczne).

Pacjenci z zaburzeniem czynności nerek

Gdy lamotrygina jest podawana pacjentom z zaburzeniem czynności nerek, powinno im się zapewnić szczególną opiekę. U chorych z ciężką niewydolnością nerek lamotryginę należy początkowo podawać zgodnie z podstawowym sposobem dawkowania leków przeciwpadaczkowych; dawka podtrzymująca musi zostać obniżona u pacjentów z istotnie upośledzoną czynnością nerek (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania). Więcej informacji o farmakokinetyce znajduje się w punkcie 5.2. Właściwości farmakokinetyczne.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Zgłoszone skórne reakcje niepożądane występowały zwykle w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia lamotryginą. W większości przypadków wysypki miały łagodny charakter i ustępowały samoistnie, jednak odnotowano ciężkie reakcje skórne, które mogą zagrażać życiu takie jak zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka (patrz punkt 4.8. Działania niepożądane).

Częstość występowania ciężkich reakcji skórnych przy stosowaniu zalecanych dawek lamotryginy u dorosłych chorych na padaczkę wynosi około 1:500 przypadków. O wystąpieniu zespołu Stevensa-Johnsona donoszono w około 1 na 1000 przypadków.

W badaniach klinicznych pacjentów z zaburzeniem dwubiegunowym prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkich reakcji skórnych wynosi około 1:1000.

Ryzyko wystąpienia ciężkich reakcji skórnych jest większe u dzieci niż u dorosłych.

Częstość hospitalizacji dzieci z powodu reakcji skórnych – według wyników niektórych badań klinicznych - wynosi od 1:300 do 1:100 przypadków.

Początkowe objawy wysypki u dzieci mogą być mylone z wysypką zapalną, dlatego lekarz powinien rozważyć możliwość wystąpienia działania niepożądanego, jeśli w okresie pierwszych 8 tygodni leczenia lamotryginą wystąpią reakcje skórne i gorączka.

Ryzyko wystąpienia wysypki wydaje się być ściśle związane:

- ze stosowaniem dużych dawek początkowych i przekraczaniem zalecanego zakresu dawkowania (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania);
- z jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

W przypadku wystąpienia wysypki u dzieci, młodzieży i dorosłych należy niezwłocznie ocenić stan pacjenta i odstawić lamotryginę we wszystkich przypadkach, w których nie ustalono, że wysypka nie ma związku z lekiem.

Istnieją doniesienia, że wysypka może być częścią zespołu nadwrażliwości obejmującego zmienne objawy, w tym gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w badaniach krwi i czynności wątroby. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i może w nielicznych przypadkach prowadzić do rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC) i niewydolności wielonarządowej. Należy podkreślić, że wczesne objawy zespołu nadwrażliwości (gorączka, powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki.

W przypadku wystąpienia powyższych obiektywnych i subiektywnych objawów należy natychmiast zbadać pacjenta i w przypadkach, w których nie ustalono innej etiologii objawów, natychmiast odstawić lamotryginę.

Lamotrygina jest słabym inhibitorem reduktazy dihydrofolianowej, wskutek czego przy długotrwałym leczeniu może zaburzać metabolizm folianów. Jednakże, w okresie rocznej obserwacji leczenie lamotryginą nie powodowało istotnych zmian w stężeniu hemoglobiny, średniej objętości erytrocytów (MCV) lub zmian stężenia folianów w surowicy u ludzi, a w czasie podawania przez okres 5 lat lamotrygina nie spowodowała zmian stężenia folianu w erytrocytach.

W badaniach, w których podawano pojedynczą dawkę lamotryginy chorym w końcowym stadium niewydolności nerek, nie stwierdzono zmian stężenia lamotryginy w osoczu. Jednakże ze względu na możliwą kumulację metabolitów, glukuronianów lamotryginy, należy zachować szczególną ostrożność w leczeniu chorych z niewydolnością nerek.

Bez porady lekarza preparatu Plexxo nie należy podawać pacjentom leczonym innymi lekami zawierającymi lamotryginę.

U pacjentów, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe w poszczególnych wskazaniach, odnotowano przypadki myśli i zachowań samobójczych. Meta-analiza randomizowanych, kontrolowanych placebo badań leków przeciwpadaczkowych również wskazuje na niewielkie zwiększenie ryzyka myśli i zachowań samobójczych. Nie jest znany mechanizm powstawania tego ryzyka, a dostępne dane nie wykluczają możliwości, że zwiększone ryzyko występuje także podczas stosowania lamotryginy.

W związku z tym należy uważnie obserwować, czy u pacjenta nie występują oznaki myśli i zachowań samobójczych i w razie konieczności rozważyć zastosowanie odpowiedniego leczenia. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy poinformować, że w razie wystąpienia oznak myśli lub zachowań samobójczych należy poradzić się lekarza.

Padaczka

Nagłe odstawienie lamotryginy, podobnie jak innych leków przeciwpadaczkowych, może prowadzić do wystąpienia nowych napadów padaczkowych (efekt odbicia). Lamotryginę należy odstawiać przez stopniowe zmniejszanie dawki przez okres 2 tygodni, z wyjątkiem przypadków wymagających natychmiastowego odstawienia leku ze względu na bezpieczeństwo pacjenta (np. wystąpienie wysypki).

Istnieją doniesienia w literaturze, że poważne napady drgawkowe włącznie ze stanem padaczkowym mogą prowadzić do rozpadu mięśni prądkowanych, wielonarządowej niewydolności i rozsianego wykrzepiania śródnaczyniowego (DIC), mogących prowadzić do zgonu. Podobne przypadki obserwowano u chorych leczonych lamotryginą.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Tendencje samobójcze pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi są dobrze znane dlatego też pacjenci obarczeni wysokim ryzykiem powinni być obserwowani i leczeni farmakologicznie.

4.5 Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Brak dowodów na to, że lamotrygina wywołuje klinicznie istotną indukcję lub hamowanie aktywności wątrobowych enzymów oksydacyjnych. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie słabo wyrażone i istnieje małe prawdopodobieństwo, by wywarło istotny wpływ kliniczny. W badaniu 12 ochotniczek lamotrygina nie wywierała wpływu na stężenia etynyloestradolu i lewonorgestrelu osiągane po podaniu doustnych środków antykoncepcyjnych. Jednakże, tak jak w przypadku rozpoczynania każdego leczenia długotrwałego u kobiet przyjmujących doustne leki antykoncepcyjne, pacjentki powinny informować lekarza prowadzącego o zmianach w cyklu miesięczkowym i naturze krwawienia.

Walproinian sodu, konkurujący o enzymy metabolizujące leki w wątrobie, zwalnia metabolizm lamotryginy i wydłuża prawie dwukrotnie jej okres półtrwania.

Istnieją doniesienia o objawach niepożądanych związanych z ośrodkowym układem nerwowym, takich jak: zawroty głowy, niezdolność, podwójne widzenie, zaburzenia ostrości widzenia i nudności, które wystąpiły po wprowadzeniu lamotryginy u pacjentów przyjmujących karbamazepinę. Objawy te zwykle ustępowały po zmniejszeniu dawki karbamazepiny.

Opisywane zmiany stężenia w osoczu innych leków przeciwpadaczkowych stosowanych jednocześnie z lamotryginą nie zostały potwierdzone przez badania kontrolowane. Wyniki badań *in vitro* dowodzą, że lamotrygina nie wypiera innych leków przeciwpadaczkowych z miejsc wiązania z białkami.

Leki przeciwpadaczkowe indukujące enzymy mikrosomalne (jak: fenytoina, karbamazepina, fenobarbital, prymidon) nasilają metabolizm lamotryginy.

Farmakokinetyka litu podanego 20 zdrowym ochotnikom w dawce 2 g bezwodnego glukonianu litu dwa razy na dobę przez 6 dni nie miała wpływu na lamotryginę podawaną w dawce 100 mg/dobę.

Wielokrotne doustne dawki bupropionu nie wykazywały statystycznie istotnego efektu na farmokinetykę lamotryginy podanej w pojedynczej dawce 12 ochotnikom a prowadziły tylko do łagodnego wzrostu wartości AUC glukuronidowych metabolitów lamotryginy.

W badaniach *in vitro* dotyczących inhibicji główny metabolit lamotryginy 2-N-glukuronid wykazywał minimalne wzajemne oddziaływanie z amotryptyliną, bupropionem, klonazepamem, fluoksetyną, haloperidolem i lorazepamem. Dane dotyczące metabolizmu bufuralolu w mikrosomach komórek wątrobowych wskazują, że lamotrygina nie prowadzi do redukcji klirensu leków eliminowanych głównie za pomocą cytochromu CYP2D6. Wyniki badań *in vitro* wykazały również, że klozapina, fenelzyna, rysperydon, sertralina czy trazodyna nie wpływają najprawdopodobniej na klirens lamotryginy.

Istnieją doniesienia o obniżeniu stężenia lamotryginy w osoczu przy równoczesnym podawaniu hormonalnej antykoncepcji. Dlatego też, efekt terapeutyczny i stężenie lamotryginy w osoczu powinny być kontrolowane, kiedy rozpoczyna się lub przerywa podawanie hormonalnych środków antykoncepcyjnych, a ich dawka powinna być dostosowana. Jeśli efekt terapeutyczny lamotryginy

stosowanej razem z hormonalnymi środkami antykoncepcyjnymi nie zostanie osiągnięty lub jeśli jest niewyraźny, należy zastosować inną, nie hormonalną metodę antykoncepcji.

4.6 Ciąża i laktacja

Ogólne ryzyko związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

Kobiety w wieku rozrodczym powinny otrzymać poradę od specjalisty. Kiedy kobieta planuje zajść w ciążę, należy zweryfikować potrzebę stosowania leków przeciwpadaczkowych. Należy unikać nagłego przerwania stosowania leków przeciwpadaczkowych, ponieważ mogłoby to doprowadzić do drgawek z poważnymi następstwami dla kobiety i dla nienarodzonego dziecka.

Ryzyko wad wrodzonych u potomstwa matek, które były leczone lekami przeciwpadaczkowymi, jest dwa do trzech razy większe w porównaniu do spodziewanej częstości występowania takich wad w ogólnej populacji, wynoszącej około 3%. Najczęściej zgłaszanymi wadami są rozszczep wargi, wady układu krążenia oraz wady cewy nerwowej.

Przyjmowanie licznych leków przeciwpadaczkowych jest związane z większym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych w porównaniu do monoterapii. Dlatego zawsze, kiedy jest to możliwe, należy stosować monoterapię.

Ryzyko związane z przyjmowaniem lamotryginy

Wyniki badań epidemiologicznych, obejmujących ogółem około 2000 kobiet z ekspozycją na lamotryginę w monoterapii podczas ciąży, nie pozwalają na wykluczenie zwiększenia ryzyka wystąpienia wad wrodzonych. W jednym opracowaniu zgłoszono zwiększoną częstość występowania rozszczepu podniebienia. Inne raporty nie potwierdziły tego stwierdzenia. Badania na zwierzętach wskazywały na działanie toksyczne leku na rozwój zarodka i płodu (patrz punkt 5.3).

Jeżeli lekarz uzna, że terapia lamotryginą podczas ciąży jest konieczna, zaleca się stosowanie najmniejszej dawki terapeutycznej.

Lamotrygina ma małe działanie hamujące na reduktazę kwasu dihydrofoliowego. Dlatego teoretycznie mogłaby ona prowadzić do zwiększenia ryzyka uszkodzenia zarodka i płodu w następstwie zmniejszenia stężeń kwasu foliowego. Można rozważyć przyjmowanie kwasu foliowego w okresie planowania ciąży oraz we wczesnej ciąży.

Zmiany fizjologiczne podczas ciąży mogą mieć wpływ na stężenia lamotryginy i jej działanie terapeutyczne. Opisywano przypadki zmniejszenia stężeń lamotryginy w osoczu krwi podczas ciąży. Należy zapewnić odpowiednią opiekę medyczną nad kobietą w ciąży podczas terapii lamotryginą.

Laktacja

Informacje dotyczące leczenia lamotryginą karmiących matek są niewystarczające.

Wstępne dane wskazują, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego i osiąga 40-60% stężenia w surowicy.

U niewielkich niemowląt, których matki leczone były lamotryginą, stężenie leku w surowicy osiągnęło wartość, która mogła wywołać efekt farmakologiczny.

Należy rozważyć możliwe korzyści karmienia piersią w porównaniu z ryzykiem występowania działań niepożądanych u noworodka.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługi urządzeń mechanicznych w ruchu

W dwóch badaniach u ochotników wykazano, że w porównaniu do placebo lamotrygina miała taki sam wpływ na koordynację wzrokowo-ruchową, ruchy gałek ocznych, pobudzenie ruchowe i uczucie uspokojenia. W badaniach klinicznych lamotryginy obserwowano działania niepożądane dotyczące układu nerwowego, takie jak zawroty głowy i podwójne widzenie, dlatego też konieczne jest ustalenie osobniczego progu wrażliwości na leczenie lamotryginą zanim podejmie się próbę prowadzenia pojazdów mechanicznych lub obsługi urządzeń mechanicznych.

Padaczka

Ze względu na znaczne różnice międzyosobnicze w reakcji na leczenie przeciwpadaczkowe, pacjent powinien zasięgnąć porady lekarskiej na temat szczególnych zagadnień związanych ze zdolnością do prowadzenia pojazdów i obsługi urządzeń mechanicznych.

4.8 Działania niepożądane

Działania niepożądane zostały sklasyfikowane w dwóch grupach – padaczka i zaburzenia dwubiegunowe - zgodnie z ich podstawowymi objawami. Jednakże ryzyko występowania dla obu wskazań powinno być określone zgodnie z całkowitym profilem bezpieczeństwa lamotryginy.

Dla przejrzystości zastosowano następującą klasyfikację działań niepożądanych:

Bardzo często (>1/10), często (>1/100, <1/10), niezbyt często (>1/1000, <1/100), rzadko (>1/10000, <1/1000), bardzo rzadko (<1/10000).

Padaczka

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

W badaniach klinicznych z zastosowaniem monoterapii:

Bardzo często: wysypki skórne

W praktyce klinicznej:

Bardzo często: wysypki skórne

Rzadko: zespół Stevens'a-Johnson'a

Bardzo rzadko: zespół Lyella (martwica toksyczno-rozplywna naskórka)

W badaniach klinicznych z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, w których lamotryginę podawano w terapii skojarzonej z innymi lekami, odnotowano występowanie wysypek skórnych u 10% pacjentów przyjmujących lamotryginę i u 5% pacjentów otrzymujących placebo. U 2% pacjentów wysypka skórna była przyczyną odstawienia lamotryginy.

Wysypka, najczęściej plamisto-grudkowa, zwykle występowała w okresie pierwszych ośmiu tygodni leczenia skojarzonego i ustępowała po odstawieniu lamotryginy (patrz:4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Rzadko obserwowano ciężkie, potencjalnie zagrażające życiu wysypki skórne, w tym zespół Stevensa-Johnsona i toksyczną nekrolizę naskórka (zespół Lyella). Jakkolwiek większość tych chorych wracała do zdrowia po odstawieniu leku, jednak u niektórych obserwowano nieodwracalne bliznowate zmiany a w rzadkich przypadkach zgłaszano wystąpienie zgonów w wyniku tego powikłania (patrz punkt 4.4. Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania).

Wydaje się, że ogólne ryzyko wystąpienia wysypki jest ściśle związane:

- ze stosowaniem dużych początkowych dawek lamotryginy i przekraczaniem zalecanych zakresów dawkowania w okresie wprowadzania leczenia (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania);
- z jednoczesnym stosowaniem walproinianu (patrz punkt 4.2. Dawkowanie i sposób podawania).

Występowanie wysypki opisywano jako część zespołu nadwrażliwości charakteryzującego się zmiennością ogólnoustrojowych objawów (patrz Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia krwi i układu limfatycznego

Bardzo rzadko: nieprawidłowy obraz krwi jak: neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, małopłytkowość, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza.

Nieprawidłowy obraz krwi może ale nie musi być związany z zespołem nadwrażliwości (patrz: Zaburzenia układu immunologicznego**).

Zaburzenia układu immunologicznego

Bardzo rzadko: Zespół nadwrażliwości** (obejmujący gorączkę, powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy, nieprawidłowości w obrazie krwi i czynnościach wątroby, rozsiane śródnaczyniowe wykrzepianie (DIC), objawy niewydolności wielu narządów).

** Występowanie wysypki było opisywane jako część zespołu nadwrażliwości, charakteryzującego się zmiennością objawów ogólnoustrojowych w tym: gorączki, powiększenia węzłów chłonnych, obrzęku twarzy oraz nieprawidłowości w obrazie krwi i badaniach laboratoryjnych czynności wątroby. Stopień nasilenia objawów klinicznych może znacznie się różnić, w nielicznych przypadkach prowadząc do rozsianego śródnaczyniowego wykrzepiania (DIC) i wystąpienia objawów niewydolności wielu narządów. Należy podkreślić, że wczesne objawy zespołu nadwrażliwości (gorączka, powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie obiektywnego lub subiektywnego wystąpienia powyższych objawów należy natychmiast zbadać pacjenta i jeżeli nie uda się ustalić innej etiologii, natychmiast odstawić lamotryginę.

Zaburzenia psychiczne

Często: drażliwość

Niezbyt często: agresywność

Bardzo rzadko: tiki, halucynacje, splątanie

Zaburzenia układu nerwowego

W badaniach klinicznych z zastosowaniem monoterapii:

Bardzo często: ból głowy

Często: senność, bezsenność, zawroty głowy, drżenie mięśniowe

Niezbyt często: niezborność ruchowa

W praktyce klinicznej:

Bardzo często: ból głowy, zawroty głowy

Często: oczopląs, drżenie mięśniowe, ataksja, senność, bezsenność

Bardzo rzadko: pobudzenie, chwiejny chód, zaburzenia motoryczne, nasilone objawy choroby Parkinsona, objawy pozapiramidowe, choreoatetotyczne, zwiększenie częstości napadów.

Lamotrygina może nasilać objawy parkinsonizmu u pacjentów z wcześniej rozpoznaną chorobą Parkinsona. W pojedynczych przypadkach zgłaszano wpływ w postaci objawów pozapiramidowych i choreoatetotycznych u pacjentów z rozpoznaną chorobą.

Zaburzenia widzenia

Bardzo często: podwójne widzenie, zaburzenia ostrości widzenia

Rzadko: stany zapalne spojówek

Zaburzenia żołądkowo-jelitowe

W badaniach klinicznych z zastosowaniem monoterapii:

Rzadko: nudności

W praktyce klinicznej:

Często: zaburzenia żołądkowo-jelitowe (obejmujące wymioty i biegunkę)

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych

Bardzo rzadko: podwyższone wartości prób wątrobowych, zaburzenia czynności wątroby, niewydolność wątroby

Zaburzenia czynności wątroby mogą zwykle występować wraz z reakcją nadwrażliwości, jakkolwiek sporadycznie odnotowano izolowane przypadki bez innych objawów zespołu nadwrażliwości.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Bardzo rzadko: objawy rzekomotocznio

Zaburzenia ogólne i w miejscu podania

Często: zmęczenie

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Wymienione poniżej działania niepożądane należy rozważyć w odniesieniu do działań niepożądanych występujących w padaczce, jako całkowity profil bezpieczeństwa leczenia lamotryginą.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej

Objawy obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi:

Bardzo często: wysypka skórna

Rzadko: zespół Stevensa- Johnsona

Badania kliniczne pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

(z zastosowaniem kontroli lub bez) wykazały, że wysypki skórne pojawiały się u 14% pacjentów leczonych lamotryginą. W kontrolowanych badaniach klinicznych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi wysypka skórna występowała u 9% pacjentów otrzymujących lamotryginę i u 8% pacjentów przyjmujących placebo.

Zaburzenia układu nerwowego

Objawy obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi:

Bardzo często: ból głowy

Często: pobudzenie, senność, zawroty głowy

Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej

Objawy obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi:

Często: bóle stawów

Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania

Objawy obserwowane w badaniach klinicznych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi:

Często: ból, ból pleców

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Odnotowano przypadki ostrego przedawkowania leku przy dziesięcio- do dwudziestokrotnym przekroczeniu maksymalnej dawki terapeutycznej. Objawy przedawkowania obejmowały: oczopląs, niezdolność ruchową, zaburzenia widzenia i śpiączkę.

Leczenie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i zastosować leczenie objawowe. Jeśli są wskazania, należy wykonać płukanie żołądka.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1. Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe; kod ATC: N03A X09

Mechanizm działania

Wyniki badań farmakologicznych wskazują na to, że lamotrygina jest blokerem zależnych od różnicy potencjałów kanałów sodowych, dzięki czemu hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania potencjałów czynnościowych neuronów oraz nadmierne uwalnianie glutaminianu (aminokwasu odgrywającego kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych), a tym samym blokuje powstawanie potencjałów czynnościowych wywołanych przez glutaminian.

Farmakodynamika

W przeprowadzonych badaniach oceniających wpływ leku na ośrodkowy układ nerwowy po podaniu 240 mg lamotryginy zdrowym ochotnikom otrzymane wyniki nie różniły się od wyników w grupie placebo, podczas gdy podanie 1000 mg fenytoiny i 10 mg diazepamu spowodowało istotne zaburzenia w koordynacji wzrokowo-ruchowej i ruchów gałek ocznych, wzmożone pobudzenie ruchowe i subiektywnie prowadziły do sedacji.

W innym badaniu wykazano, że pojedyncza doustna dawka 600 mg karbamazepiny wywołuje istotne zaburzenia prawidłowej koordynacji wzrokowo-ruchowej i ruchów gałek ocznych, wzmożone pobudzenie ruchowe i przyspiesza akcję serca, podczas gdy po podaniu lamotryginy w dawce od 150 do 300 mg otrzymano takie same rezultaty jak w grupie placebo.

Potwierdzona klinicznie skuteczność lamotryginy w zapobieganiu występowania epizodów depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

Dwa pilotażowe badania kliniczne wskazują na skuteczność w zapobieganiu depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi.

Badanie SCAB 2003 było wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą litu i placebo, randomizowanym, badaniem klinicznym z użyciem stałej dawki leku. Miało na celu długofalową ocenę prewencji progresji choroby i nawrotów stanów depresyjnych i (lub) epizodów maniakalnych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy niedawno doświadczyli lub regularnie cierpią na poważne stany depresyjne. Po wstępnej stabilizującej monoterapii lamotryginą lub leczeniu skojarzonym lamotryginą z innymi lekami przeciwpadaczkowymi, pacjenci w sposób losowy byli przydzielani na okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy) do jednej z następujących grup: grupy leczonej lamotryginą (50, 200, 400 mg/dobę), grupy leczonej solami litu (stężenie w osoczu od 0.8 do 1.1 $\mu\text{m/l}$) lub grupy przyjmującej placebo. Leczenie kontynuowano aż do wystąpienia zmiany nastroju (depresji lub manii) i konieczności zastosowania dodatkowej farmakoterapii lub leczenia elektrowstrząsami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był “czas do wystąpienia konieczności leczenia zaburzeń afektywnych”, czyli interwencji przy pomocy farmakoterapii lub elektrowstrząsów.

Ten punkt końcowy został przeanalizowany trzema metodami (statystycznymi) w oparciu o dane pacjentów uzyskane przed koniecznością interwencji. Znamienność statystyczna wartości p wyniosła od 0,003 do 0,029.

Dodatkowe analizy okresu czasu do wystąpienia pierwszego epizodu depresji oraz pierwszych objawów manii/hipomanii lub stanów mieszanych, wykazały wydłużenie przez lamotryginę okresu czasu do wystąpienia pierwszych objawów depresyjnych w porównaniu do grupy placebo ($p=0.47$). Różnice długości okresu czasu do wystąpienia epizodów manii, hipomanii i stanów mieszanych koniecznych do leczenia nie były istotne statystycznie.

Badanie SCAB 2006 było wieloośrodkowym, przeprowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym za pomocą litu i placebo, randomizowanym badaniem klinicznym z zastosowaniem zróżnicowanego dawkowania leku. Miało na celu długofalową ocenę prewencji progresji choroby, nawrotów stanów maniakalnych i (lub) epizodów depresyjnych u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi, którzy niedawno lub obecnie mieli epizody manii lub hipomanii. Po wyrównaniu nastroju przez zastosowanie lamotryginy w monoterapii lub lamotryginy skojarzonej z lekiem psychotropowym, pacjenci w sposób losowy byli przydzielani na okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy) do jednej z trzech grup terapeutycznych: stabilizującą dawkę lamotryginy w monoterapii lub lamotryginę w skojarzeniu z lekiem psychotropowym: grupy leczonej lamotryginą (od 100 do 400 mg/dobę), grupy leczonej solami litu (stężenie w osoczu od 0,8 do 1,1 $\mu\text{m/l}$) albo grupy przyjmującej placebo. Leczenie podtrzymywano aż do wystąpienia zmian nastroju (depresji lub manii) wymagających dodatkowej farmakoterapii lub leczenia elektrowstrząsami.

Pierwszorzędownym punktem końcowym był “czas do wystąpienia konieczności leczenia zaburzeń afektywnych”, czyli interwencji przy pomocy farmakoterapii lub elektrowstrząsów.

Ten punkt końcowy został przeanalizowany trzema metodami (statystycznymi) w oparciu o dane pacjentów uzyskane przed koniecznością interwencji. Dla wartości p uzyskano znamienność statystyczną w granicach 0,003 do 0,029. Dodatkowe analizy okresu czasu do wystąpienia pierwszego epizodu depresji oraz pierwszych objawów manii/hipomanii lub stanów mieszanych, wykazały wydłużenie przez lamotryginę okresu czasu do wystąpienia pierwszych objawów depresyjnych w porównaniu do grupy placebo ($p=0,015$). Różnica długości okresu czasu do wystąpienia epizodów manii/hipomanii i stanów mieszanych nie była istotna statystycznie w porównaniu z placebo.

Badania kliniczne wykazują, że leczenie lamotryginą lub placebo nie wywołuje znaczących różnic w destabilizacji objawów manii lub hipomanii.

5.2. Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Lamotrygina jest szybko i całkowicie wchłaniana z przewodu pokarmowego bez istotnego efektu pierwszego przejścia. Maksymalne stężenie w osoczu krwi osiąga po około 2,5 godziny po podaniu doustnym. Podczas podawania lamotryginy z posiłkiem czas do osiągnięcia maksymalnego stężenia wydłuża się, a stopień wchłaniania się nie zmienia. Farmakokinetyka ma przebieg liniowy po podaniu dawki do 450 mg, najwyższej badanej dawki. Stwierdzono istotne różnice osobnicze w osiągniętych wartościach stężenia maksymalnego, natomiast stężenia po kolejnych dawkach u tej samej osoby są raczej stabilne.

Dystrybucja

Okolo 55% lamotryginy związane jest z białkami osocza. Wystąpienie działań toksycznych związanych z wyparciem leku z miejsc wiązania z białkami osocza jest mało prawdopodobne. Objętość dystrybucji wynosi 0,92 - 1,22 l/kg.

Metabolizm

Enzymy UDP-glukuronylotransferazy odgrywają główną rolę w metabolizmie lamotryginy. Lamotrygina w niewielkim stopniu indukuje własny metabolizm proporcjonalnie do zastosowanej dawki. Jednak nie wykazano wpływu lamotryginy na farmakokinetykę innych leków przeciwpadaczkowych oraz są dostępne dane wskazujące, że prawdopodobnie nie ma interakcji między lamotryginą a lekami metabolizowanymi przez enzymy cytochromu P-450.

Eliminacja

Średni klirens w stanie stacjonarnym u zdrowych dorosłych osób wynosi 39 +/- 14 ml/min. Lamotrygina jest metabolizowana do pochodnych glukuronidowych, które są następnie wydalane z moczem. Mniej niż 10% jest wydalane z moczem w postaci niezmięnionej. Okolo 2% leku w postaci pochodnych wydalane jest z kałem. Klirens i okres półtrwania są niezależne od dawki. Średnia wartość okresu półtrwania u zdrowych dorosłych osób wynosi 24-36 godzin. Badania osób z zespołem Gilberta wykazały zmniejszenie średniego klirensu o 32% w stosunku do grupy kontrolnej, jednak wartości te mieściły się w zakresie obserwowanym dla ogólnej populacji. Okres półtrwania lamotryginy jest w dużym stopniu zależny od podawanych jednocześnie leków. Średni okres półtrwania jest skrócony do 14 godzin przez wpływ leków indukujących enzymy wątrobowe, takich jak karbamazepina, fenytoina, oraz wydłużony do okolo 70 godzin przy jednoczesnym stosowaniu walproinianu sodu (patrz punkt: 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Dzieci

Klirens lamotryginy w przeliczeniu na jednostkę masy ciała jest wyższy u dzieci niż u osób dorosłych. Najwyższe wartości klirensu występują u dzieci w wieku poniżej 5 lat. Przy jednoczesnym podawaniu lamotryginy z lekami stymulującymi enzymy wątrobowe takimi jak karbamazepina, fenytoina, okres półtrwania lamotryginy u dzieci wynosi średnio okolo 7 godzin. Podczas jednoczesnego stosowania walproinianu sodu okres półtrwania u dzieci wydłuża się i wynosi 45 do 50 godzin. (patrz punkt 4.2 Dawkowanie i sposób podawania).

Osoby w podeszłym wieku

Wyniki analiz farmakokinetycznych u młodszych i starszych pacjentów z padaczką uzyskane z tych samych badań, nie wykazały żadnych znaczących klinicznych różnic w klirensie lamotryginy. Po podaniu pojedynczej dawki różnice w klirensie pomiędzy populacją młodych a osobami w podeszłym wieku wynosiły 12% tj. 35 ml/min u osób w wieku 20 lat i 31 ml/min u osób w wieku 70 lat. Po 48-tygodniowym leczeniu zaobserwowano 10% obniżenie wartości klirensu tj. z wartości 41 ml/min do 37 ml/min, odpowiednio w grupie młodszych i starszych pacjentów.

Ponadto farmakokinetyczne właściwości lamotryginy zostały przebadane na 12 zdrowych ochotnikach po jednorazowym podaniu 150 mg lamotryginy. Średnia wartość klirensu u osób w podeszłym wieku (0,39 ml/min/kg) mieściła się w zakresie średnich wartości klirensu (od 0,31 do 0,65 ml/min/kg) otrzymanych w dziewięciu badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród młodszych pacjentów po podaniu lamotryginy w dawce jednorazowej od 30 do 450 mg.

Pacjenci z niewydolnością nerek

Badanie farmakokinetyczne przy użyciu pojedynczej dawki lamotryginy (100 mg) podanej 20 ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek i innym 6 pacjentom poddanym hemodializie wykazały że: średnie wartości klirensu lamotryginy wynosiły odpowiednio: 0,42 ml/min/kg (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), 0,33 ml/min/kg (w okresie między hemodializami) i 1,57 ml/min/kg (podczas hemodializy) w porównaniu do 0,58 ml/min/kg w grupie kontrolnej. Średnia wartość okresu połowicznej eliminacji wynosiła 42,9 h (u pacjentów z przewlekłą niewydolnością nerek), 57,4h (w okresie między hemodializami) i 13 h (podczas hemodializy) w porównaniu do 26,2 h w grupie zdrowych ochotników. Całkowita zawartość lamotryginy w organizmie, średnio 20% (od 5,6 do 35,1) została usunięta za pomocą hemodializy w ciągu czterech godzin. Dla tej grupy pacjentów, dawka początkowa powinna przypominać dawkę w podstawowym sposobie leczenia przeciwpadaczkowego, dawka podtrzymująca powinna zostać zmniejszona odpowiednio do czynności nerek pacjenta.

Pacjenci z niewydolnością wątroby

W badaniach farmakokinetycznych z pojedynczą dawką leku przeprowadzonych u 24 pacjentów z różnym stopniem niewydolności wątroby i 12 zdrowych ochotników, średnie wartości klirensu lamotryginy wynosiły odpowiednio 0,31; 0,24 i 0,10 ml/min/kg u pacjentów ze stopniem A, B i C (wg klasyfikacji Child-Pugh) niewydolności wątroby, w porównaniu do 0,34 ml/min/kg w grupie kontrolnej. Dawki początkowo zwiększane i podtrzymujące lamotryginy należy odpowiednio zmniejszyć o około 50% u pacjentów z łagodną niewydolnością wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień B) i o 75% u pacjentów z poważnymi zaburzeniami czynności wątroby (wg klasyfikacji Child-Pugh, stopień C). Dawki początkowe i podtrzymujące powinny być dostosowane do objawów klinicznych.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nad wpływem lamotryginy na rozmnażanie i rozwój płodu, które przeprowadzono na gryzoniach i na królikach, nie obserwowano działania teratogennego, jedynie zmniejszenie masy ciała płodu oraz opóźnienie kostnienia szkieletu, przy ekspozycji na lek mniejszej lub podobnej do spodziewanej ekspozycji klinicznej. Ze względu na działanie toksyczne, nie można było zbadać wpływu lamotryginy przy wyższych stężeniach leku i dlatego nie określono potencjalnego działania teratogennego lamotryginy w stężeniach większych od odpowiadających ekspozycji klinicznej. U szczurów obserwowano zwiększenie umieralności płodu oraz w okresie pourodzeniowym, kiedy podawano lamotryginę w późnym okresie ciąży (15 – 20 doba). Takie działanie obserwowano przy spodziewanej ekspozycji klinicznej.

Badania na zwierzętach nie wykazały niekorzystnego wpływu lamotryginy na płodność. U szczurów lamotrygina zmniejszała stężenia kwasu foliowego. Przypuszcza się, że niedobór kwasu foliowego jest związany ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia wad wrodzonych zarówno u zwierząt, jak i u ludzi.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Substancje pomocnicze: laktoza jednowodna, celuloza mikrokrystaliczna, żelaza tlenek żółty uwodniony (E 172), powidon K30, karboksymetyloskrobia sodowa (typu A), magnezu stearynian, talk, krzemionka koloidalna bezwodna.

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres trwałości

3 lata.

Nie należy stosować leku po upływie terminu ważności podanego na opakowaniu zewnętrznym.

6.4 Specjalne środki ostrożności przy przechowywaniu

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Plexxo 25 – opakowanie zawiera 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek

Plexxo 50 – opakowanie zawiera 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek

Plexxo 100 – opakowania zawiera 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek

Nie wszystkie rodzaje opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Szczególne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania leku do stosowania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Desitin Arzneimittel GmbH, Weg beim Jäger 214, D - 22335 Hamburg, Niemcy

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

Plexxo 25 - 9724

Plexxo 50 - 9725

Plexxo 100 - 9726

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

06.01.2003 r. / 31.05.2007 r. / 05.06.2008 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO