

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Symla, 25 mg, tabletki
Symla, 50 mg, tabletki
Symla, 100 mg, tabletki

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletką produktu leczniczego Symla, 25 mg zawiera 25 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 48,75 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką produktu leczniczego Symla, 50 mg zawiera 50 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 97,50 mg laktozy jednowodnej.

Każda tabletką produktu leczniczego Symla, 100 mg zawiera 100 mg lamotryginy (*Lamotriginum*).
Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletką zawiera 195 mg laktozy jednowodnej.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletką

Symla, 25 mg:

Jasnożółte, okrągłe, płaskie tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Symla, 50 mg:

Jasnożółte, okrągłe, płaskie tabletki z linią podziału po jednej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

Symla, 100 mg:

Jasnożółte tabletki w kształcie kwadratu, wypukłe po jednej stronie, płaskie, z dwiema liniami podziału po drugiej stronie. Tabletkę można podzielić na równe dawki.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Padaczka

Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej

- Leczenie skojarzone lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.
- Napady związane z zespołem Lennox-Gastauta. Produkt leczniczy Symla jest stosowany w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowany jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastauta.

Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat

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

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

Dorośli w wieku 18 lat i powyżej

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

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Symla mogą być stosowane w całości lub podzielone, nie należy ich rozgryzać ani rozkruszać, powinny być popite niewielką ilością wody.

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

Ponowne rozpoczęcie leczenia

W przypadku ponownego rozpoczynania leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przerwali stosowanie lamotryginy z jakiegokolwiek przyczyny, należy ocenić potrzebę stopniowego zwiększania dawki do dawki podtrzymującej, ponieważ ryzyko wystąpienia ciężkiej wysypki związane jest ze stosowaniem dużych dawek początkowych i zbyt szybkim, w stosunku do zalecanego schematu, zwiększaniem dawek leku w okresie wprowadzania (patrz punkt 4.4). Im dłuższa przerwa od ostatniej dawki, tym większą uwagę należy zwrócić na stopniowe zwiększanie dawki do dawki podtrzymującej. Jeśli czas od przerwania stosowania lamotryginy jest dłuższy niż pięciokrotny okres półtrwania leku (patrz punkt 5.2), należy zastosować właściwy schemat zwiększania dawki produktu leczniczego Symla do dawki podtrzymującej.

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

Padaczka

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

W przypadku odstawienia jednocześnie stosowanych leków przeciwpadaczkowych lub dołączenia do schematu leczenia zawierającego lamotryginę leków przeciwpadaczkowych lub innych, należy rozważyć wpływ, jaki może to mieć na farmakokinetykę lamotryginy (patrz punkt 4.5).

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50–100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.

			U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 500 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	12,5 mg/dobę (podawane jako 25 mg co drugi dzień)	25 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 25–50 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną, karbamazepiną, 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) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie. U niektórych pacjentów wymagane było zastosowanie dawki 700 mg/dobę w celu uzyskania pożądanej odpowiedzi na leczenie.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	25 mg/dobę (raz na dobę)	50 mg/dobę (raz na dobę)	100–200 mg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 50–100 mg co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej odpowiedzi na leczenie.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanych interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

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

Schemat dawkowania	Tygodnie 1 + 2	Tygodnie 3 + 4	Zwykle stosowana dawka podtrzymująca
Monoterapia w leczeniu typowych napadów nieświadomości	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1–15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.

Leczenie skojarzone Z walproinianem (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w leczeniu skojarzonym z walproinianem bez względu na inne stosowane jednocześnie leki.	0,15 mg/kg/dobę (raz na dobę)	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę)	1–5 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,3 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i Z induktorami glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy stosować w leczeniu skojarzonym bez walproinianu, ale z: fenytoiną, karbamazepiną, fenobarbitem, prymidonem, ryfampicyną, lopinawirem/rytonawirem	0,6 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	1,2 mg/kg/dobę (w dwóch dawkach podzielonych)	5–15 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 1,2 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 400 mg/dobę.
Leczenie skojarzone BEZ walproinianu i BEZ induktorów glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):			
Ten schemat dawkowania należy zastosować w leczeniu skojarzonym z innymi lekami, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy.	0,3 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	0,6 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych)	1–10 mg/kg/dobę (raz na dobę lub w dwóch dawkach podzielonych) Aby osiągnąć dawkę podtrzymującą można zwiększać dawkę o maksymalnie 0,6 mg/kg/dobę co jeden do dwóch tygodni, aż do uzyskania optymalnej reakcji na leczenie, z maksymalną dawką podtrzymującą 200 mg/dobę.
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.			

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

W przypadku osiągnięcia kontroli objawów padaczki w leczeniu skojarzonym, można odstawić jednocześnie stosowane inne leki przeciwpadaczkowe i kontynuować leczenie produktem leczniczym Symla w monoterapii.

Dzieci w wieku poniżej 2 lat

Dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania lamotryginy w terapii skojarzonej napadów częściowych u dzieci w wieku od 1 miesiąca do 2 lat są ograniczone (patrz punkt 4.4). Brak danych dotyczących stosowania u dzieci w wieku poniżej 1 miesiąca. Z tego względu produkt leczniczy Symla nie jest zalecany u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Jeżeli, opierając się na potrzebie klinicznej, decyzja o leczeniu zostanie jednak podjęta, patrz punkty 4.4, 5.1 i 5.2.

Zaburzenia afektywne dwubiegunowe

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

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

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

*Docelowa dawka stabilizująca jest uzależniona od reakcji na leczenie.

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

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

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

*Dawka może być w razie potrzeby zwiększona do 400 mg/dobę.

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

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

Schemat dawkowania	Aktualnie stosowana dawka stabilizująca lamotryginy (przed dołączeniem)	Tydzień 1 (rozpoczęcie dołączania)	Tydzień 2	Tydzień 3 i następne
Włączenie do terapii walproinianu (inhibitor glukuronidacji lamotryginy – patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania powinien być zachowany w przypadku dołączania walproinianu, bez względu na inne stosowane jednocześnie leki	200 mg/dobę	100 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (100 mg/dobę)	
	300 mg/dobę	150 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (150 mg/dobę)	
	400 mg/dobę	200 mg/dobę	Należy kontynuować leczenie dawką (200 mg/dobę)	
Włączenie do terapii induktorów glukuronidacji lamotryginy u pacjentów NIE przyjmujących walproinianu (patrz punkt 4.5), w zależności od początkowej dawki lamotryginy:				
Ten schemat dawkowania należy stosować w trakcie dołączania do terapii bez walproinianu: fenytoiny karbamazepiny fenobarbitalu prymidonu ryfampicyny lopinawiru/rytonawiru	200 mg/dobę	200 mg/dobę	300 mg/dobę	400 mg/dobę
	150 mg/dobę	150 mg/dobę	225 mg/dobę	300 mg/dobę
	100 mg/dobę	100 mg/dobę	150 mg/dobę	200 mg/dobę
Dołączenie do terapii leków, które w znaczącym stopniu NIE hamują ani NIE indukują glukuronidacji lamotryginy (patrz punkt 4.5):				
Ten schemat dawkowania należy zastosować w trakcie dołączania do terapii leków, które w znaczącym stopniu nie hamują ani nie indukują glukuronidacji lamotryginy	Utrzymywać dawkę docelową uzyskaną w trakcie etapu zwiększania dawek (200 mg/dobę; zakres dawek 100–400 mg/dobę)			
U pacjentów przyjmujących produkty lecznicze o obecnie nieznanym interakcjach farmakokinetycznych z lamotryginą (patrz punkt 4.5), należy zastosować schemat leczenia taki, jak dla lamotryginy w leczeniu skojarzonym z walproinianem.				

Przerwanie leczenia produktem leczniczym Symla u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi

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

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

Stosowanie produktu leczniczego Symla u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat nie jest zalecane, ponieważ w przeprowadzonym randomizowanym badaniu z odstawieniem leku wykazano brak znamiennej skuteczności oraz zgłoszono zwiększoną liczbę zachowań samobójczych (patrz punkty 4.4 i 5.1).

Ogólne zalecenia dotyczące dawkowania produktu leczniczego Symla w szczególnych grupach pacjentów

Kobiety stosujące hormonalne produkty antykoncepcyjne

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

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

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

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

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

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

Rozpoczynanie stosowania lamotryginy u pacjentek już przyjmujących hormonalne produkty antykoncepcyjne

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

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

Dostosowanie zalecanej dawki podtrzymującej lamotryginy może nie być konieczne.

Stosowanie z atazanawirem/rytonawirem

W przypadku dołączenia lamotryginy do aktualnie stosowanego leczenia atazanawirem/rytonawirem, dostosowanie schematu dawkowania na etapie zwiększania dawki lamotryginy nie powinno być konieczne.

U pacjentów przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i niestosujących induktorów glukuronidacji, może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki lamotryginy w przypadku dołączenia leczenia atazanawirem/rytonawirem lub jej zmniejszenia w przypadku zakończenia leczenia atazanawirem/rytonawirem. W celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy, przed i w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia atazanawirem/rytonawirem należy sprawdzić stężenie lamotryginy w osoczu (patrz punkt 4.5).

Stosowanie z lopinawirem/rytonawirem

W przypadku dołączenia lamotryginy do aktualnie stosowanego leczenia lopinawirem/rytonawirem, dostosowanie schematu dawkowania na etapie zwiększania dawki lamotryginy nie powinno być konieczne.

U pacjentów, przyjmujących już dawki podtrzymujące lamotryginy i niestosujących induktorów glukuronidacji, może zaistnieć potrzeba zwiększenia dawki lamotryginy w przypadku dołączenia leczenia lopinawirem/rytonawirem lub jej zmniejszenia w przypadku zakończenia leczenia lopinawirem/rytonawirem. W celu ustalenia, czy konieczne jest dostosowanie dawki lamotryginy, przed i w ciągu dwóch tygodni po rozpoczęciu lub zakończeniu leczenia lopinawirem/rytonawirem należy sprawdzić stężenie lamotryginy w osoczu (patrz punkt 4.5).

Pacjenci w podeszłym wieku (powyżej 65 lat)

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

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Sposób podawania

Podanie doustne.

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wysypka skórna

Informowano o niepożądanych reakcjach skórnych, które występowały zwykle w ciągu pierwszych ośmiu tygodni po rozpoczęciu leczenia lamotryginą. W większości przypadków wysypka miała łagodne nasilenie i ustępowała samoistnie, jednak informowano także o ciężkich przypadkach wysypki, wymagających hospitalizacji i przerwania stosowania lamotryginy. Obejmowały one także potencjalnie zagrażające życiu reakcje, takie jak zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne

martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS) znany również jako zespół nadwrażliwości (HSS) (patrz punkt 4.8).

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

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

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

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

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

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

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

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

Opisywano również wysypkę stanowiącą element zespołu nadwrażliwości związanego z różnym nasileniem objawów ogólnoustrojowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy oraz nieprawidłowości w wynikach badań morfologii krwi i badań czynnościowych wątroby i nerek oraz jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.8). Zespół ten może mieć różne nasilenie kliniczne, i w rzadkich przypadkach może prowadzić do wystąpienia rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy zaznaczyć, że wczesne objawy nadwrażliwości (np. gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie wystąpienia takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem leczniczym Symla, jeżeli nie można ustalić innej etiologii.

W większości przypadków jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych było odwracalne po odstawieniu leku, jednak u wielu pacjentów nawracało po ponownym podaniu lamotryginy. Ponowne

podanie lamotryginy powodowało szybki nawrót objawów, często o większym nasileniu. Nie należy ponownie rozpoczynać leczenia lamotryginą u pacjentów, którzy przerwali je z powodu wystąpienia jałowego zapalenia opon mózgowo-rdzeniowych związanego z wcześniejszym stosowaniem lamotryginy.

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

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

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

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

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

Kliniczne nasilenie choroby i ryzyko samobójstwa

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

Pacjenci powinni być poddani ścisłej obserwacji ze względu na możliwość wystąpienia myśli i zachowań samobójczych oraz należy rozważyć odpowiednie leczenie. Pacjenci (i opiekunowie pacjentów) powinni zostać poinformowani o potrzebie zasięgnięcia porady lekarskiej w razie wystąpienia objawów myśli i zachowań samobójczych.

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

U pacjentów, u których wystąpią objawy klinicznego nasilenia choroby (w tym nowe objawy) i (lub) pojawią się myśli lub zachowania samobójcze, zwłaszcza jeśli objawy te będą znacznie nasilone,

pojawiają się nagle, lub nie będą częścią dotychczas zgłaszanych przez pacjenta objawów, należy rozważyć zmianę postępowania terapeutycznego, w tym możliwość przerwania leczenia.

Hormonalne produkty antykoncepcyjne

Wpływ hormonalnych produktów antykoncepcyjnych na skuteczność lamotryginy

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

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

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

Wpływ lamotryginy na skuteczność hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

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

Reduktaza dihydrofolianowa

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

Niewydolność nerek

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

Pacjenci stosujący inne produkty zawierające lamotryginę

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

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

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

Rozwój dziecka

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

Środki ostrożności dotyczące leczenia padaczki

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

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

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

Objawy napadów mioklonicznych mogą ulec pogorszeniu po zastosowaniu lamotryginy.

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

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

Środki ostrożności dotyczące leczenia zaburzeń afektywnych dwubiegunowych

Dzieci i młodzież w wieku poniżej 18 lat

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

Laktoza jednowodna

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

Sód

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

Stwierdzono, że enzymami odpowiedzialnymi za metabolizm lamotryginy są urydyno-5'-difosfora UDP-glukuroniltransferazy (UGT). Produkty lecznicze, które indukują lub hamują glukuronidację, mogą więc wpływać na klirens lamotryginy. Silne lub umiarkowane induktory cytochromu P450 3A4 (CYP3A4), o których wiadomo, że indukują też UGT, mogą również przyspieszać metabolizm lamotryginy. Brak dowodów na to, że lamotrygina powoduje istotną klinicznie indukcję lub hamowanie aktywności enzymów cytochromu P450. Lamotrygina może indukować własny metabolizm, ale jest to działanie znikome i jest mało prawdopodobne, aby miało istotne konsekwencje kliniczne.

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

Tabela 6: Wpływ innych produktów leczniczych na stężenie lamotryginy

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

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

Interakcje z innymi lekami przeciwpadaczkowymi

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

Niektóre leki przeciwpadaczkowe (takie jak fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i prymidon), które uaktywniają enzymy cytochromu P450, powodują również indukcję UGT i dlatego przyspieszają

metabolizm lamotryginy. U pacjentów przyjmujących jednocześnie fenytoinę, karbamazepinę, fenobarbital lub prymidon należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

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

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

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników jednoczesne stosowanie felbamat (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.

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

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

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

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

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

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

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

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

Interakcje z innymi lekami psychotropowymi

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

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

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

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

W badaniu z udziałem 18 dorosłych pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, przyjmujących ustaloną dawkę lamotryginy (100–400 mg na dobę), dawki aripirazolu zwiększono w ciągu 7 dni z 10 mg na dobę do docelowych 30 mg na dobę i kontynuowano podawanie raz na dobę przez kolejnych 7 dni. Zaobserwowano zmniejszenie $C_{\max}$ i AUC lamotryginy przeciętnie o około 10%.

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

Interakcje z hormonalnymi produktami antykoncepcyjnymi

Wpływ hormonalnych produktów antykoncepcyjnych na farmakokinetykę lamotryginy

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

Wpływ lamotryginy na farmakokinetykę hormonalnych produktów antykoncepcyjnych

W badaniu z udziałem 16 ochotniczek stosowanie lamotryginy w dawce 300 mg po osiągnięciu stanu stacjonarnego nie wpływało na farmakokinetykę etynyloestradiolu zawartego w złożonej doustnej tabletkie antykoncepcyjnej. Obserwowano niewielki wzrost klirensu lewonorgestrelu po podaniu doustnym, co powodowało zmniejszenie wartości AUC i $C_{\max}$ dla lewonorgestrelu przeciętnie o odpowiednio 19% i 12%. Przeprowadzony podczas badania pomiar stężenia FSH, LH i estradiolu w surowicy wskazywał na pewne osłabienie hamowania czynności hormonalnej jajników u niektórych kobiet, chociaż pomiary stężenia progesteronu w surowicy nie wykazywały hormonalnych dowodów wystąpienia owulacji u żadnej z 16 pacjentek. Nie jest znany wpływ niewielkiego zwiększenia klirensu lewonorgestrelu oraz zmian stężenia FSH i LH w surowicy na

aktywność owulacyjną jajników (patrz punkt 4.4). Nie badano wpływu dawki lamotryginy innej niż 300 mg/dobę i nie prowadzono badań z innymi produktami zawierającymi żeńskie hormony płciowe.

Interakcje z innymi produktami leczniczymi

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

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

W badaniu z udziałem zdrowych ochotników połączenie atazanawiru/rytonawiru (300 mg/100 mg) podawane przez 9 dni powodowało zmniejszenie osoczowych AUC i C_{max} lamotryginy (pojedyncza dawka 100 mg) odpowiednio o około 32% i 6%. U pacjentów przyjmujących równocześnie atazanawir/lopinawir należy stosować odpowiedni schemat leczenia (patrz punkt 4.2).

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

Dane z badań *in vitro* wskazują, że lamotrygina, lecz nie jej N(2)-glukuronidowy metabolit, jest inhibitorem transportera kationów organicznych 2 (ang. *Organic Cation Transporter 2*, OCT 2) w stężeniach potencjalnie znamiennej klinicznie. Dane te wskazują, że lamotrygina jest inhibitorem OCT 2 z wartością IC_{50} 53,8 μ M. Jednoczesne podawanie lamotryginy z produktami leczniczymi wydalnymi przez nerki i będącymi substratami OCT 2 (np. metformina, gabapentyna, wareniklina) może powodować zwiększenie stężenia tych produktów w osoczu.

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ogólne zagrożenia związane ze stosowaniem leków przeciwpadaczkowych

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

Zagrożenia związane ze stosowaniem lamotryginy

Ciąża

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

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

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

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

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w bardzo zmiennych stężeniach, skutkiem czego ogólne stężenie lamotryginy u niemowląt dochodzi do około 50% stężenia u matki. Z tego względu u niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągnąć wartości, które powodują wystąpienie działania farmakologicznego.

Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, należy obserwować, czy u niemowlęcia nie występują takie działania niepożądane, jak nadmierne uspokojenie, wysypka i za mały przyrost masy ciała.

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

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

4.8 Działania niepożądane

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

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

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Działanie niepożądane	Częstość
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Zmiany hematologiczne ¹ , w tym neutropenia, leukopenia, niedokrwistość, trombocytopenia, pancytopenia, niedokrwistość aplastyczna, agranulocytoza	Bardzo rzadko
	Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) (patrz punkt 4.4)	Bardzo rzadko
	Limfadenopatia ¹ , chłoniak rzekomy	Nieznana
Zaburzenia układu immunologicznego	Zespół nadwrażliwości ²	Bardzo rzadko
	Hipogammaglobulinemia	Nieznana
Zaburzenia psychiczne	Agresja, drażliwość	Często
	Spłatanie, omamy, tiki [ruchowe i (lub) głosowe]	Bardzo rzadko
	Koszmary senne	Nieznana
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy ^{†§}	Bardzo często
	Senność ^{†§} , zawroty głowy ^{†§} , drżenie [†] , bezsenność [†] , pobudzenie [§]	Często
	Ataksja [†]	Niezbyt często
	Oczopląs [†] , jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4).	Rzadko
	Chwiejny chód, zaburzenia ruchowe, nasilenie objawów choroby Parkinsona ³ , objawy pozapiramidowe, choreoatetozą [†] , zwiększenie częstości napadów padaczkowych	Bardzo rzadko
	Jałowe zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych (patrz punkt 4.4)	Rzadko
Zaburzenia oka	Podwójne widzenie [†] , niewyraźne widzenie [†]	Niezbyt często
	Zapalenie spojówek	Rzadko
Zaburzenia żołądka i jelit	Nudności [†] , wymioty [†] , biegunka [†] , suchość w jamie ustnej [§]	Często
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Niewydolność wątroby, zaburzenie czynności wątroby ⁴ , zwiększenie wartości wyników badań czynnościowych wątroby	Bardzo rzadko
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka skórna ^{5†§}	Bardzo często
	Łysienie	Niezbyt często
	Reakcja fotowrażliwości	Niezbyt często
	Zespół Stevensa-Johnsona [§]	Rzadko
	Toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka	Bardzo rzadko
	Zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi	Bardzo rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Ból stawów [§]	Często
	Zespół rzekomotoczniowy	Bardzo rzadko
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek, cewkowo-śródmiąższowe zapalenie nerek i zapalenie błony naczyniowej oka	Nieznana
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie [†] , ból [§] , ból pleców [§]	Często

Opis wybranych działań niepożądanych

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

²Istnieją również doniesienia o wysypce stanowiącej jeden z elementów tego zespołu, znanego również jako zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (ang. DRESS), który obejmuje wiele różnorodnych objawów układowych, takich jak gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych, obrzęk twarzy i nieprawidłowe wyniki badań krwi i badań

czynnościowych wątroby i nerek. Zespół wykazuje różny stopień nasilenia zmian klinicznych i w rzadkich przypadkach może prowadzić do rozsianego krzepnięcia śródnaczyniowego oraz niewydolności wielonarządowej. Należy wspomnieć, że wczesne objawy nadwrażliwości (na przykład gorączka, uogólnione powiększenie węzłów chłonnych) mogą wystąpić bez wyraźnej wysypki. W razie pojawienia się takich objawów, należy natychmiast ocenić stan pacjenta i przerwać leczenie produktem leczniczym Symla, jeżeli nie można ustalić innej etiologii (patrz punkt 4.4).

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

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

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

Informowano o przypadkach wysypki o znacznym nasileniu, stanowiącej potencjalne zagrożenie dla życia, w tym o wystąpieniu zespołu Stevensa-Johnsona czy toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (zespół Lyella) czy zespołu nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Choć u większości pacjentów objawy ustępowały po odstawieniu leczenia lamotryginą, u niektórych następowało nieodwracalne bliznowacenie i, w rzadkich przypadkach, zgon (patrz punkt 4.4).

Ogólne ryzyko wysypki ma ścisły związek z:

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

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

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu.

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Informowano o przypadkach przyjęcia dawki 10 do 20 razy większej od maksymalnej dawki terapeutycznej, w tym o przypadkach zgonów. Przedawkowanie powodowało objawy takie jak oczopląs, ataksja, zaburzenia świadomości, uogólnione klonicznie-toniczne napady padaczkowe (tzw. grand mal) i śpiączka. U pacjentów, którzy przedawkowali lek, obserwowano również poszerzenie zespołu QRS (opóźnienie przewodzenia wewnątrzkomorowego) oraz wydłużenie odstępu QT. Poszerzenie QRS powyżej 100 milisekund może wiązać się z cięższą toksycznością.

Postępowanie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeżeli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywny). Dalsze postępowanie powinno być dostosowane do sytuacji klinicznej, mając na uwadze możliwy wpływ na przewodzenie w sercu (patrz punkt 4.4). Zastosowanie dożylniej terapii lipidowej można rozważyć w przypadku leczenia kardi toksyczności u pacjentów z niedostateczną reakcją na zastosowanie wodorowęglanu sodu. Nie ma doświadczeń dotyczących hemodializy, jako sposobu leczenia przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek podczas 4-godzinnej hemodializy z organizmu usunięto 20% lamotryginy (patrz punkt 5.2).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX09

Mechanizm działania

Wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstotliwością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu (neuroprzekaźnika odgrywającego kluczową rolę w powstawaniu napadów padaczkowych). Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

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

Działanie farmakodynamiczne

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

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

Badanie wpływu lamotryginy na przewodzenie impulsów elektrycznych w sercu

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

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo

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

Badanie SCAB2003 było wieloośrodkowym, randomizowanym, prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo i litem badaniem mającym na celu ocenę skuteczności stałej dawki w długotrwałym zapobieganiu nawrotom objawów tego samego epizodu depresji i (lub) manii i zapobieganiu kolejnym epizodom depresji i/lub manii u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występuje ciężki epizod depresyjny. Po

ustabilizowaniu nastroju przez zastosowanie lamotryginy w monoterapii lub w leczeniu skojarzonym, pacjentów losowo przydzielano do jednej z pięciu grup terapeutycznych: leczonej lamotryginą (50, 200, 400 mg/dobę), leczonej litem (stężenie w surowicy od 0,8 do 1,1 mmol/l) lub leczonej placebo, przez okres maksymalnie 76 tygodni (18 miesięcy). Głównym punktem końcowym był „czas do interwencji z powodu wystąpienia epizodu zaburzeń nastroju (TIME)”, gdzie interwencja polegała na zastosowaniu dodatkowej farmakoterapii lub leczenia elektrowstrząsami. Badanie SCAB2006 było podobnie zaprojektowane jak badanie SCAB2003, jednak różniło się tym od badania SCAB2003, że uwzględniało zastosowanie zmiennej dawki lamotryginy (100 do 400 mg/dobę) oraz pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których ostatnio wystąpił lub obecnie występował epizod manii. Wyniki przedstawiono w Tabeli 7.

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

Odsetek pacjentów, u których do 76 tygodnia nie wystąpiły zaburzenia						
	Badanie SCAB2003 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I			Badanie SCAB2006 Zaburzenia afektywne dwubiegunowe typu I		
Kryterium włączenia	Ciężki epizod depresyjny			Ciężki epizod maniakalny		
	Lamotrygina	Lit	Placebo	Lamotrygina	Lit	Placebo
Bez interwencji	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Wartości p, test log rank	0,004	0,006	–	0,023	0,006	–
Bez depresji	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Wartości p, test log rank	0,047	0,209	–	0,015	0,167	–
Bez manii	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Wartości p, test log rank	0,339	0,026	–	0,280	0,006	–

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

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

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku od 1. do 24. miesiąca

Skuteczność i bezpieczeństwo skojarzonej terapii w leczeniu napadów częściowych u dzieci w wieku od 1. do 24. miesięcy oceniono w niewielkim podwójnie zaślepionym kontrolowanym placebo badaniu z odstawieniem leków. Leczenie rozpoczęto u 177 pacjentów z zastosowaniem schematu zwiększania dawki podobnego do tego u dzieci w wieku od 2 do 12 lat. Tabletki zawierające 2 mg lamotryginy są najmniejszą dostępną mocą i z tego względu w niektórych przypadkach w fazie zwiększania dawki dostosowano standardowy schemat dawkowania (na przykład przez podawanie tabletki 2 mg co drugi dzień, jeżeli obliczona dawka dobową wynosiła mniej niż 2 mg). Stężenie w surowicy badano pod koniec drugiego tygodnia zwiększania dawki i kolejne dawki zmniejszano lub ich nie zwiększano, jeżeli stężenie było większe niż 0,41 µg/mL, czyli oczekiwane stężenie u dorosłych w tym punkcie czasowym badania. Pod koniec drugiego tygodnia u niektórych pacjentów wymagane było zmniejszenie dawki maksymalnie o 90%. Trzydziestu ośmiu badanych, u których stwierdzono odpowiedź na leczenie (>40% zmniejszenie częstości napadów) było randomizowanych do grup placebo lub kontynuacji leczenia lamotryginą. Odsetek badanych z niepowodzeniem terapeutycznym wynosił 84% (16/19 badanych) w grupie placebo i 58% (11/19 badanych) w grupie

lamotryginy. Różnica nie była statystycznie istotna: 26,3% CI 95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

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

Zespół Lennox-Gastaut

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Wiązanie z białkami osocza wynosi około 55%; wystąpienie działań toksycznych związanych z wyparciem leku z miejsc wiązania z białkami osocza jest bardzo mało prawdopodobne. Objętość dystrybucji wynosi 0,92 do 1,22 l/kg.

Metabolizm

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

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

Eliminacja

Średni klirens w osoczu u osób zdrowych wynosi około 30 mL/min. Klirens lamotryginy odbywa się głównie na drodze metabolizmu do pochodnych glukuronidowych, które są następnie eliminowane z moczem. Mniej niż 10% leku jest wydalone w postaci niezmienionej z moczem. Tylko około 2%

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

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

Liniowość

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

Specjalne populacje pacjentów

Dzieci

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

Niemowlęta w wieku od 2 do 26 miesięcy

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

Pacjenci w podeszłym wieku

Wyniki populacyjnych analiz farmakokinetycznych uwzględniających pacjentów z padaczką, zarówno młodych, jak i w podeszłym wieku, biorących udział w tych samych badaniach wskazują, że klirens lamotryginy nie zmieniał się w klinicznie istotnym zakresie. Po podaniu pojedynczej dawki klirens zmniejszał się o 12% z 35 mL/min w wieku 20 lat do 31 mL/min w wieku 70 lat. Po 48 tygodniach leczenia zmniejszenie wyniosło 10%, odpowiednio 41 i 37 mL/min dla grupy osób młodych i w podeszłym wieku. Ponadto, badano farmakokinetykę lamotryginy u 12 zdrowych starszych osób po podaniu pojedynczej dawki wynoszącej 150 mg. Średni klirens u osób w podeszłym wieku (0,39 mL/min/kg) mieści się w przedziale średnich wartości klirensu (0,31 do 0,65 mL/min/kg) określonym w dziewięciu badaniach z udziałem osób dorosłych, którym podano pojedynczą dawkę wynoszącą od 30 do 450 mg lamotryginy.

Niewydolność nerek

Dwunastu ochotnikom z przewlekłą niewydolnością nerek i kolejnym sześciu osobom poddawanych hemodializie podano pojedynczą dawkę lamotryginy wynoszącą 100 mg. Średni klirens wynosił 0,42 mL/min/kg (przewlekła niewydolność nerek), 0,33 mL/min/kg (między hemodializami) i 1,57 mL/min/kg (podczas hemodializy), w porównaniu z 0,58 mL/min/kg u zdrowych ochotników. Średnie okresy półtrwania w osoczu wynosiły 42,9 godziny (przewlekła niewydolność nerek), 57,4 godziny (między hemodializami) i 13,0 godzin (podczas hemodializy), w porównaniu z

26,2 godziny u zdrowych ochotników. Podczas sesji hemodializy trwającej 4 godziny średnio około 20% (przedział = 5,6 do 35,1) ilości lamotryginy obecnej w organizmie ulegało eliminacji. Dla tej populacji pacjentów początkowe dawki lamotryginy powinny być ustalone z uwzględnieniem innych jednocześnie przyjmowanych produktów leczniczych; u pacjentów ze znacznym upośledzeniem czynności nerek mogą być skuteczne zmniejszone dawki podtrzymujące (patrz punkt 4.2 i 4.4).

Niewydolność wątroby

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

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

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

Badania na zwierzętach nie wykazały upośledzenia płodności przez lamotryginę. Lamotrygina powodowała zmniejszenie stężenia kwasu foliowego u szczurów. Uważa się, że niedobór kwasu foliowego ma związek ze zwiększonym ryzykiem wrodzonych wad rozwojowych, tak u zwierząt, jak i u ludzi.

Lamotrygina powodowała proporcjonalne do dawki hamowanie końcowego prądu kanału hERG w komórkach nerkowych zarodków ludzkich. Wartość IC₅₀ była około dziewięć razy większa od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku. Lamotrygina w dawkach do wartości dwukrotnie większych od maksymalnego stężenia przy niestosowaniu leku nie powodowała wydłużenia odstępu QT u zwierząt. W badaniu klinicznym nie zaobserwowano istotnego klinicznie wpływu lamotryginy na odstęp QT u zdrowych dorosłych ochotników (patrz punkt 5.1).

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Laktoza jednowodna
Celuloza mikrokryształiczna
Żelaza tlenek żółty uwodniony (E 172)
Powidon K30
Karboksymetyloskrobia sodowa (typ A)
Magnezu stearynian
Talk
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 produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister z Aluminium/PVC w tekturowym pudełku.

Sympla, 25 mg: opakowania zawierające po 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.
Sympla, 50 mg: opakowania zawierające po 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.
Sympla, 100 mg: opakowania zawierające po 30, 50, 60, 90 lub 100 tabletek.

Każdy blister zawiera 10 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań.

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Symphar Sp. z o.o.
ul. Koszykowa 65
00-667 Warszawa

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Sympla, 25 mg – 9724
Sympla, 50 mg – 9725
Sympla, 100 mg – 9726

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

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06/01/2003

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 02/07/2012

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO