



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Carbamazepinum,
lamotriginum
we wskazaniach:
innych niż określone w ChPL

Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Raport nr: OT.4321.8.2018

Data ukończenia: 6. grudnia 2018 r.

Spis treści

1. Przedmiot i historia zlecenia	3
2. Rekomendacje kliniczne	4
3. Wskazanie dowodów naukowych	5
3.1. Carbamazepinum	5
3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	5
3.2. Lamotriginum	6
3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	6
3.2.2. Badanie Cacho-Diaz 2018	8
3.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności	8
3.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	10
3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej	10
4. Źródła	11
5. Załączniki	12
5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania	12
5.2. Strategia wyszukiwania publikacji	15
5.2.1. Carbamazepinum i lamotriginum	15
5.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych	17

1. Przedmiot i historia zlecenia

W związku z art. 40 pkt 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) niniejsze opracowanie stanowi aneks do raportu nr AOTMiT-BOR-434-20/2015, na podstawie którego została wydana Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2016 z dn. 25.01.2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne *carbamazepinum*, *lamotriginum* we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj.:

- *Carbamazepinum*: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego, napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka;
- *Lamotriginum*: stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające.

Niniejszy raport stanowi aktualizację danych zawartych w poprzednich opracowaniach w zakresie:

- istnienia nowych wytycznych praktyki klinicznej;
- istnienia nowych dowodów naukowych na potrzeby oceny skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej technologii medycznej.

2. Rekomendacje kliniczne

W dniu 21.11.2018 r. przeprowadzono wyszukiwanie, którego celem było zaktualizowanie informacji o wytycznych praktyki klinicznej opisanych w raporcie Agencji nr AOTMiT-BOR-434-20/2015.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- polskie:
 - Polskie Towarzystwo Neurologiczne,
 - Polskie Towarzystwo Epileptologii,
 - Polskie Towarzystwo Onkologii Klinicznej,
- europejskie i/lub międzynarodowe:
 - *European Academy of Neurology*,
 - *European Federation for Neurological Societies*,
 - *European Society for Medical Oncology*,
 - *World Federation of Neurology*,
 - *International Bureau of Epilepsy*,
 - *International League Against Epilepsy* oraz
 - *TripDataBase*.

W wyniku aktualizacji wyszukiwania nie odnaleziono żadnych nowych wytycznych klinicznych odnoszących się do rozpatrywanego problemu decyzyjnego.

3. Wskazanie dowodów naukowych

3.1. Carbamazepinum

3.1.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną *carbamazepinum* w następujących wskazaniach:

- stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego,
- napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20 i 23.11.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 15.01.2016 r. (baza Medline), 2016 r. (baza Embase) lub styczeń 2016 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-20/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: „chorzy w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego” oraz „chorzy z napadami padaczkowymi w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu – profilaktyka”. Komentarz analityków Agencji poniżej.

W *Załączniku 5.3* przedstawiono zestawienie zarejestrowanych wskazań (wg kart ChPL) ocenianych produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum* refundowanych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych wg Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. Z przedstawionego zestawienia wynika, że refundowane w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych produkty lecznicze zawierające *carbamazepinum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: „padaczka: napady uogólnione toniczno-kloniczne i napady częściowe”, „padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione toniczno-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych”.

1. Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji, oceniane wskazanie: „stan po epizodzie padaczkowym” nie w pełni jest wskazaniem off-label dla ocenianych produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum*. Nie każdy epizod drgawek lub napadu drgawek można zakwalifikować jako epilepsję albo stan po epizodzie padaczkowym. Stąd oceniane wskazanie off-label, aby mogło być za takie uważane, powinno w opinii analityków Agencji, dotyczyć drgawek / napadów drgawkowych itp. a nie „napadu padaczkowego”, gdyż taki, bez względu na etiologię, można uznać za wskazanie zarejestrowane (pod warunkiem, że występują określone w ChPL rodzaje napadów, np. toniczno-kloniczne).

2. Występujący u chorego z przerzutami nowotworowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego epizod drgawek / „napad padaczkowy” powinien być scharakteryzowany pod względem rodzaju napadu, gdyż zgodnie z kartami ChPL produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum* tylko określone napady w padaczce są wskazaniami on-label (np. toniczno-kloniczne, częściowe proste i złożone). Według informacji odnalezionej w publikacji *Riva 2016* u chorych onkologicznych zawsze występują drgawki częściowe, przez co zastosowanie leków przeciwpadaczkowych może być w tej populacji często utrudnione, jeśli dany lek nie ma takiego wskazania on-label.

3. Zakres wskazań zarejestrowanych dla produktów leczniczych zawierających *carbamazepinum* różni się pomiędzy poszczególnymi produktami, co oznacza, że dane wskazanie on-label dla jednego preparatu, jest jednocześnie wskazaniem off-label dla innego preparatu.

4. Ponadto, nie jest jasne, czy ma znaczenie kliniczne to, że u ocenianej populacji „epizod padaczkowy” ma wystąpić w wyniku przerzutów w obrębie OUN lub przerzutów do kory ruchowej mózgu, a nie może być np. efektem nieprzerzutowego pierwotnego guza mózgu.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, pomimo trudności w precyzyjnym określeniu zakresu ocenianych wskazań off-label, postanowiono, że **ocenianą populacją będą: chorzy, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” spowodowane przerzutami w obrębie ośrodkowego układu**

nerwowego. Pomimo przedstawionych wątpliwości wyłączano chorych, u których ww. objawy były spowodowane pierwotnym, nieprzerzutowym guzem mózgu.

Włączeniu podlega też populacja chorych, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” w przerzutach nowotworowych do mózgu / kory ruchowej mózgu oraz populacja chorych, która w ramach profilaktyki przeciwdrgawkowej z przerzutami do mózgu / kory ruchowej mózgu otrzymuje *carbamazepinum*.

Interwencja: *carbamazepinum*.

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *carbamazepinum* w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępne abstraktu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz *Załącznik 5.2.1.*) odnaleziono 341 abstraktów. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 9 publikacji. Na podstawie analizy pełnych tekstów odrzucono 8 badań.

W przypadku jednego odrzuconego badania, analitycy Agencji mieli wątpliwości odnośnie do zasadności włączenia go do raportu - publikacja *Knudsen-Baas 2016* – było to badanie skuteczności praktycznej – będące wynikiem analizy danych z norweskiego rejestru nowotworowego (*Cancer Registry of Norway*) pochodzących od 1263 chorych z glejakiem (glioblastoma) leczonych w latach 2004-2010 6 różnymi lekami przeciwpadaczkowymi: lewetiracetamem, kwasem walproinowym, karbamazepiną, okskarmazepiną, fenytoiną i lamotryginą.

Należy podkreślić, że nie jest pewne, czy populacja włączona do tego badania w pełni odpowiada populacji wymienionej w zleceniu, bowiem nie jest jasne, czy osoby te miały przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego / kory ruchowej mózgu czy jedynie pierwotnego guza mózgu (patrz dodatkowo komentarz rozdz.3.1.1.) Dlatego postanowiono ostatecznie nie uwzględniać tego badania.

Drugie badanie zakwalifikowane do analizy pełnych tekstów badanie – *Cacho Diaz 2018* – włączono do niniejszego raportu i opisano w rozdz. 3.2.2 raportu. Jest to badanie wspólne dla *carbamazepinum* i *lamotriginum*.

3.2. Lamotriginum

3.2.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła aktualizację przeglądu przeprowadzonego w 2016 r. w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatów zawierających substancję czynną *lamotriginum* w następujących wskazaniach:

- stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego – postępowanie wspomagające.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 20 i 23.11.2018 r. w bazach informacji medycznych: Medline (via PubMed), Embase (via Ovid) i the Cochrane Library. Jako datę odcięcia przyjęto dzień 15.01.2016 r. (baza Medline), 2016 r. (baza Embase) lub styczeń 2016 r. (baza Cochrane) tj. wyszukiwano badań opublikowanych po dacie wyszukiwania przeprowadzonego w raporcie AOTMiT-BOR-434-20/2015.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia badań do analizy:

Populacja: „chorzy w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego”. Komentarz analityków Agencji poniżej.

W Załączniku 5.3 przedstawiono zestawienie zarejestrowanych wskazań (wg kart ChPL) ocenianych produktów leczniczych zawierających *lamotriginum* refundowanych w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych wg Obwieszczenia MZ z 26.10.2018 r. Z przedstawionego zestawienia wynika, że refundowane w ocenianych wskazaniach pozarejestacyjnych produkty lecznicze zawierające *lamotriginum* są stosowane wg ChPL on-label m.in. w następujących wskazaniach: padaczka - leczenie skojarzone/uzupełniające lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych.

1. Mając na uwadze powyższe, w opinii analityków Agencji, oceniane wskazanie: „stan po epizodzie padaczkowym” nie jest w pełni wskazaniem off-label dla ocenianych produktów leczniczych zawierających *lamotriginum*. Nie każdy epizod drgawek lub napadu drgawek można zakwalifikować jako epilepsję albo stan po epizodzie padaczkowym. Stąd oceniane wskazanie off-label, aby mogło być za takie uważane, powinno w opinii analityków Agencji, dotyczyć drgawek / napadów drgawkowych itp. a nie „napadu padaczkowego”, gdyż taki, bez względu na etiologię, można uznać za wskazanie zarejestrowane (pod warunkiem, że występują określone w ChPL rodzaje napadów).

2. Występujący u chorego z przerzutami nowotworowymi w obrębie ośrodkowego układu nerwowego epizod drgawek / „napad padaczkowy” powinien być scharakteryzowany pod względem rodzaju napadu, gdyż zgodnie z kartami ChPL produktów leczniczych zawierających *lamotriginum* tylko określone napady w padaczce są wskazaniami on-label.

3. Ponadto, nie jest jasne, czy ma znaczenie kliniczne to, że u ocenianej populacji „epizod padaczkowy” ma wystąpić w wyniku przerzutów w obrębie OUN, a nie może być np. efektem nieprzerzutowego pierwotnego guza mózgu.

Biorąc pod uwagę powyższe rozważania, pomimo trudności w precyzyjnym określeniu zakresu ocenianych wskazań off-label, postanowiono, że **ocenianą populacją będą: chorzy, u których wystąpiły drgawki / napad drgawek / „napad padaczkowy” spowodowane przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Pomimo przedstawionych wątpliwości wyłączało chorych, u których ww. objawy były spowodowane pierwotnym, nieprzerzutowym guzem mózgu.**

Interwencja: *lamotriginum* jako leczenie wspomagające

Komparator: nie ograniczono.

Punkty końcowe: dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania *lamotriginum* w analizowanej populacji pacjentów.

Typ badań: w pierwszej kolejności włączano najnowsze badania o najwyższym stopniu referencyjności tj. przeglądy systematyczne RCT (z/bez metaanalizy). W przypadku nieodnalezienia przeglądów systematycznych włączano kolejno badania eksperymentalne lub obserwacyjne z grupą kontrolną. Wykluczano badania typu opis przypadku lub seria przypadków, nieukończone trwające badania kliniczne, dla których nie były dostępne wyniki oraz badania w fazie przedklinicznej.

Inne: publikacje w języku angielskim i polskim, dostępne w postaci pełnego tekstu. Wykluczano postery i abstrakty konferencyjne oraz odnalezione rekordy, dla których nie było dostępnego abstraktu.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania (patrz Załącznik 5.2.1.) odnaleziono 69 abstraktów. Do analizy pełnych tekstów zakwalifikowano 2 publikacje.

W przypadku jednego badania, analitycy Agencji mieli wątpliwości odnośnie do zasadności włączenia tego badania do raportu - publikacja *Knudsen-Baas 2016* – było to badanie skuteczności praktycznej – będące wynikiem analizy danych z norweskiego rejestru nowotworowego (*Cancer Registry of Norway*) pochodzących od 1263 chorych z glejakiem (glioblastoma) leczonych w latach 2004-2010 6 różnymi lekami przeciwpadaczkowymi: lewetiracetamem, kwasem walproinowym, karbamazepiną, okskarbazepiną, fenytoiną i lamotryginą.

Należy podkreślić, że nie jest pewne, czy populacja włączona do tego badania w pełni odpowiada populacji wymienionej w zleceniu, bowiem nie jest jasne, czy osoby te miały przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego czy miały jedynie pierwotnego guza mózgu (patrz dodatkowo komentarz rozdz.3.1.1.) Dlatego postanowiono ostatecznie nie uwzględniać tego badania.

Drugie badanie zakwalifikowane do analizy pełnych tekstów – *Cacho Diaz 2018* – włączono do niniejszego raportu i opisano poniżej.

3.2.2. Badanie Cacho-Diaz 2018

Celem prospektywnego porównawczego badania *Cacho-Diaz 2018* było określenie, czy wystąpienie drgawek u pacjentów z nowotworem ma implikacje prognostyczne oraz określenie wyników zdrowotnych u pacjentów nowotworowych, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe.

Badanie przeprowadzono w jednym ośrodku od maja 2010 r. do listopada 2016 r. na grupie dorosłych osób z nowotworami, u których wystąpiły drgawki lub też drgawki nie wystąpiły.

Kryteria włączenia do badania: wiek >18 r.ż., histopatologicznie potwierdzony nowotwór.

Kryteria wykluczenia: niepełne dane medyczne oraz pacjenci bez choroby nowotworowej.

Pacjentów podzielono na 2 grupy:

- grupa, w której przynajmniej raz wystąpiły drgawki (419 os.),
- grupa, w której nie zaobserwowano drgawek (404 os.).

W tabeli poniżej przedstawiono charakterystykę grup biorących udział w badaniu pod względem wybranych cech klinicznych. W przypadku grupy, która miała przerzuty nowotworowe do ośrodkowego układu nerwowego były one spowodowane m.in. rakiem piersi, płuc, układu rozrodczego, moczowego, krwi, skóry itd. Na potrzeby badania do grupy pierwotnych nowotworów ośrodkowego układu nerwowego zaliczono glejaki (glioma) i oponiaki (meningioma). W grupie osób bez nowotworu OUN były osoby z rakiem m.in. piersi, płuc, układu rozrodczego, krwi, układu trawiennego, skóry itd.

Tab. 1: Charakterystyka grup biorących udział w badaniu

Grupa	Osoby z drgawkami (N=419)	Osoby bez drgawek (N=404)
Liczba (%) osób z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego	220 (53%)	298 (74%)
Liczba (%) osób z pierwotnym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego	47 (11%)	106 (26%)
Liczba (%) osób bez nowotworu ośrodkowego układu nerwowego	152 (36%)	0 (0%)

W grupie, w której obserwowano drgawki było 53% osób z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego, 11% os. z pierwotnym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego i 36% os. z nowotworem zlokalizowanym poza ośrodkowym układem nerwowym, zaś w grupie, w której nie zaobserwowano drgawek było 74% os. z przerzutami do ośrodkowego układu nerwowego i 26% os. z pierwotnym nowotworem ośrodkowego układu nerwowego.

3.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Ogółem 249 os. (59%) wymagało zastosowania jednego leku przeciwpadaczkowego, 134 os. (32%) wymagały 2 lub więcej leków przeciwpadaczkowych, zaś 36 os. (9%) nie wymagało podaży takich leków.

W grupie pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi podawano:

- 152 os. (40%) fenytoinę,
- 1507 os. (28%) kwas walproinowy,
- 89 os. (23%) okskarbazepinę,
- 84 os. (22%) lewetiracetam,
- 54 os. (14%) lamotryginę,
- 51 os. (13%) karbamazepinę,
- 8 os. (2%) lokozamid,
- 7 os. (2%) topiramát,
- 6 os. (2%) gabapentynę,
- 2 os. (0,5%) pregabalinę.

U chorych, którzy nie otrzymywali leków przeciwpadaczkowych, zaobserwowano istotnie statystycznie ($p=0,004$) wyższą śmiertelność, ang. *overall mortality rate* (84%) w porównaniu do grupy, która otrzymała przynajmniej jeden lek przeciwpadaczkowy (65%).

Mediana czasu przeżycia całkowitego całej kohorty wyniosła 20 mies. [95% CI: 16,2; 23,8].

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy chorymi z nowotworem z przerzutami do OUN i z pierwotnym nowotworem OUN, którzy mieli drgawki, a chorymi bez drgawek.

U chorych nowotworowych z drgawkami (ale bez nowotworu z przerzutami do OUN i bez pierwotnego nowotworu OUN) zanotowano istotnie statystyczną ($p < 0,038$) większą medianę całkowitego przeżycia (340 mies.) niż u chorych z nowotworem z przerzutami do OUN i z drgawkami (75 mies.).

U chorych z pierwotnym nowotworem OUN z drgawkami zanotowano istotnie statystyczną ($p < 0,038$) większą medianę całkowitego przeżycia (170 mies.) niż u chorych z nowotworem z przerzutami do OUN i z drgawkami (75 mies.).

Ponad połowa - 58% (481/823) chorych żyła dłużej niż rok. Następujące odsetki chorych pozostało żywych powyżej 1 roku:

- 74% z drgawkami bez nowotworu z przerzutami do OUN i bez pierwotnego nowotworu OUN,
- 89% bez drgawek z pierwotnym nowotworem OUN,
- 79% z drgawkami z pierwotnym nowotworem OUN,
- 47% z drgawkami z nowotworem z przerzutami do OUN,
- 46% bez drgawek z nowotworem z przerzutami do OUN.

Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami.

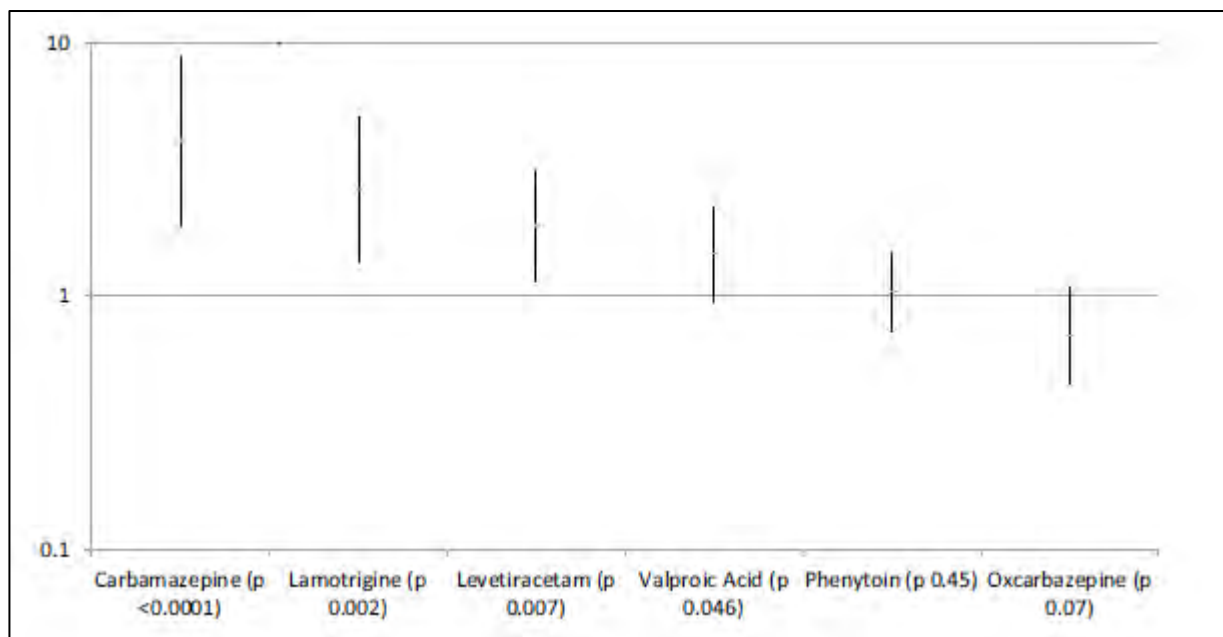
W tabeli poniżej przedstawiono współczynniki przeżycia całkowitego (OS) i współczynnik hazardu (HR) wśród pacjentów, którzy otrzymywali leki przeciwpadaczkowe w porównaniu z osobami, które takich leków nie otrzymywały.

Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie osób z nowotworem (ogółem – z przerzutami do OUN, pierwotnym nowotworem OUN i nowotworem spoza OUN) i drgawkami, które otrzymywały karbamazepinę lub lamotryginę była istotnie statystycznie większa niż u osób, które tych leków nie otrzymywały.

Tab. 2: Wyniki zdrowotne u osób biorących udział w badaniu z nowotworem i drgawkami

Otrzymany lek	Liczba pacjentów / liczba pacjentów bez zdarzenia	Mediana czasu całkowitego przeżycia w mies. [95% CI] (ang. <i>overall survival</i>)	Współczynnik hazardu [95% CI] (ang. <i>hazard ratio</i>)	p	Komentarz
Żaden	36 / 30	45 [95% CI: 21-70]	1,2 [95% CI:1,06-1,44]	0,006	różnice istotne statystycznie względem grup nie otrzymujących leków przeciwpadaczkowych
Okскарbazepina	89 / 72	112 [95% CI: 58-166]	1,2 [95% CI:1,05-1,3]	0,006	
Lewetiracetam	84 / 49	226 [95% CI:149-303]	0,8 [95% CI:0,67-0,98]	0,03	
Kwas walproinowy	107 / 62	262 [95% CI:190-334]	0,8 [95% CI:0,68-0,95]	0,009	
Fenytoina	152 / 94	215 [95% CI:165-265]	0,85 [95% CI:0,75-0,98]	0,02	
Karbamazepina	51 / 27	376 [95% CI:287-465]	0,74 [95% CI:0,57-0,96]	0,02	
Lamotrygina	54 / 28	342 [95% CI:236-448]	0,72 [95% CI:0,56-0,94]	0,015	
Łącznie	823 / 580	146 [95% CI:123-168]	-	-	

Na rycinie poniżej przedstawiono prawdopodobieństwa przeżycia >1 roku u osób, które otrzymywały leki przeciwpadaczkowe. Prawdopodobieństwo przeżycia >1 roku u osób otrzymujących karbamazepinę lub lamotryginę było istotnie statystycznie większe niż w przypadku nie otrzymywania takich leków. Należy jednak podkreślić, że była to analiza danych od wszystkich pacjentów z badania, a nie tylko pacjentów z przerzutami nowotworowymi do OUN.



Ryc. 1: Prawdopodobieństwo przeżycia >1 roku u osób otrzymujących leki przeciwpadaczkowe.

3.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W badaniu *Cacho-Diaz 2018* nie raportowano wyników odnoszących się do bezpieczeństwa.

3.3. Omówienie wyników badań oraz ograniczenia analizy klinicznej

W wyniku aktualizacji wyszukiwania opisano jedno badanie spełniające kryteria włączenia do raportu – *Cacho-Diaz 2018*, dotyczące obu ocenianych substancji czynnych – *carbamazepinum* i *lamotriginum*. Celem badania było określenie, czy wystąpienie drgawek u pacjentów z nowotworem ma implikacje prognostyczne oraz określenie wyników zdrowotnych u pacjentów nowotworowych, u których stosowano leki przeciwpadaczkowe.

W badaniu brali udział chorzy z m.in. przerzutami nowotworowymi do ośrodkowego układu nerwowego i z drgawkami, którzy otrzymywali różne leki przeciwpadaczkowe, w tym *carbamazepinum* (51 os.) i *lamotriginum* (54 os.). Nie zanotowano istotnych statystycznie różnic w medianach czasu przeżycia całkowitego pomiędzy chorymi z nowotworem z przerzutami do OUN i z pierwotnym nowotworem OUN, którzy mieli drgawki, a chorymi bez drgawek.

U chorych nowotworowych z drgawkami (ale bez nowotworu z przerzutami do OUN i bez pierwotnego nowotworu OUN) zanotowano istotnie statystyczną ($p < 0,038$) większą medianę całkowitego przeżycia (340 mies.) niż u chorych z nowotworem z przerzutami do OUN i z drgawkami (75 mies.).

U chorych z pierwotnym nowotworem OUN z drgawkami zanotowano istotnie statystyczną ($p < 0,038$) większą medianę całkowitego przeżycia (170 mies.) niż u chorych z nowotworem z przerzutami do OUN i z drgawkami (75 mies.).

Jedynie 47% pacjentów z drgawkami z nowotworem z przerzutami do OUN żyło dłużej niż 1 rok.

Mediana czasu całkowitego przeżycia w grupie osób z nowotworem (ogółem – z przerzutami do OUN, pierwotnym nowotworem OUN i nowotworem spoza OUN) i drgawkami, które otrzymywały *carbamazepinum* lub *lamotriginum* była istotnie statystycznie większa niż u osób, które tych leków nie otrzymywały.

Prawdopodobieństwo przeżycia >1 roku u osób otrzymujących *carbamazepinum* lub *lamotriginum* było istotnie statystycznie większe niż w przypadku nie otrzymywania takich leków. Należy jednak podkreślić, że była to analiza danych od wszystkich pacjentów z badania, a nie tylko pacjentów z przerzutami nowotworowymi do OUN.

W interpretacji wyników badania należy mieć na uwadze, że w grupie, która otrzymywała *carbamazepinum* lub *lamotriginum* znajdowała się stosunkowo mała grupa pacjentów, zaś przy analizie niektórych danych brano pod uwagę wszystkich chorych z nowotworem.

4. Źródła

AOTMiT-BOR-434-20/2015	Karbamazepina, lamotrygina – w wybranych wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego, Opracowanie na potrzeby oceny zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych leków zawierających daną substancję czynną we wskazaniach innych niż wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, nr: AOTMiT-BOR-434-20/2015, styczeń 2016
Cacho-Diaz 2018	Cacho-Diaz B et al: Choice of antiepileptic drugs affects the outcome in cancer patients with seizures, <i>Clinical and Translational Oncology</i> https://doi.org/10.1007/s12094-018-1892-6
Knudsen-Baas 2016	Knudsen-Baas KM et al.: Does the choice of antiepileptic drug affect survival in glioblastoma patients? <i>J Neurooncol</i> DOI 10.1007/s11060-016-2191-0
Obwieszczenie MZ	Załącznik do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 2018-10-26 (poz.105). Wykaz refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 2018-11-01
Opinia Rady Przejrzystości nr 18/2016 z dn 25.01.2016 r	Opinia Rady Przejrzystości nr 17/2016 z dnia 25 stycznia 2016 r. w sprawie zasadności objęcia refundacją leków zawierających substancje czynne carbamazepinum, lamotryginum we wskazaniach innych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego
Riva 2016	Riva M: Epilepsy in neuro-oncology: a review, <i>EUR. J. ONCOL.</i> ; Vol. 21, n. 3, pp. 143-156, 2016
Strony internetowe (data dostępu: 20.11.2018 r.)	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=511	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11667	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12037	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11668	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4711	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6594	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19515	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14072	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16165	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17446	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17445	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3667	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33724	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11494	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31595	
http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26978	

5. Załączniki

5.1. Wykaz leków zawierających ocenianą substancję czynną finansowanych ze środków publicznych w ramach ocenianego wskazania

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające ocenianą substancję czynną refundowane w ocenianym wskazaniu

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
Carbamazepinum									
Zakres wskazań pozarejestryjnych objętych refundacją: <1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; napady padaczkowe w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu -profilaktyka; ból u chorych z rozpoznaniem nowotworu - leczenie wspomagające; <2>neuralgia w przypadkach innych niż określone w ChPL; ból neuropatyczny w przypadkach innych niż określone w ChPL									
Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	10,80	11,34	14,33	10,35	ryczałt	7,18
Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117		10,26	10,77	13,76	10,35	ryczałt	6,61
Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315		10,26	10,77	13,76	10,35	ryczałt	6,61
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216		11,77	12,36	15,84	12,42	ryczałt	6,62
Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223		19,55	20,53	25,34	20,70	ryczałt	7,84
Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244515		11,83	12,42	16,40	15,53	ryczałt	4,07
Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990244614		23,65	24,83	31,05	31,05	ryczałt	3,20
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	5909990341917	159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	6,48	6,80	9,21	8,22	ryczałt	4,19
Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	5909990341924		15,12	15,88	20,56	20,56	ryczałt	3,20
Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	5909990120215	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do	11,88	12,47	15,46	10,35	ryczałt	8,31

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
uwalnianiu, 200 mg			stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne						
Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990120116		12,10	12,71	16,19	12,42	ryczałt	6,97
Lamotriginum									
Zakres wskazań pozarejestacyjnych objętych refundacją: <1>stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego - postępowanie wspomagające; <2>neuralgia lub neuropatia w obrębie twarzy									
Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	19,22	20,18	25,72	25,72	ryczałt	3,20
Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990334759		9,61	10,09	13,61	13,61	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990038480		19,25	20,21	25,74	25,74	ryczałt	3,20
Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990038701		4,81	5,05	7,07	6,81	ryczałt	3,46
Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990038565		9,62	10,10	13,62	13,62	ryczałt	3,20
Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990346318		24,02	25,22	30,75	27,24	ryczałt	6,71
Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blis. po 10 szt.)	5909990346325		48,88	51,32	59,86	54,48	ryczałt	8,58
Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990354818		12,67	13,30	15,31	6,81	ryczałt	11,70
Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990346219		21,85	22,94	26,46	13,62	ryczałt	16,04
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 100 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990787319		163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	50,92	53,47	63,32	63,32	ryczałt
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 25 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990787210	12,97		13,62	17,79	15,83	ryczałt	5,16
Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 szt. (3 blis. po 10 szt.)	5909990787111	5,92		6,22	7,29	3,17	ryczałt	7,29
Lamotrigine Farnax,	30 tabl.	5909991311773	163.1, Leki	18,36	19,28	24,81	24,81	ryczałt	3,20

Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Grupa limitowa	UCZ	CHB	CD	WLF	PO	WDŚ
tabletki, 100 mg			przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne						
Lamotrigine Farnax, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909991311629		4,54	4,77	6,79	6,79	ryczałt	3,20
Lamotrigine Farnax, tabletki, 50 mg	30 tabl.	5909991311698		9,07	9,52	13,03	13,03	ryczałt	3,20
Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006617		25,92	27,22	32,75	27,24	ryczałt	8,71
Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	5909990961092		62,64	65,77	76,33	76,33	ryczałt	3,20
Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006419		8,59	9,02	11,04	6,81	ryczałt	7,43
Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	5909991006518		17,28	18,14	21,66	13,62	ryczałt	11,24
Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	5909991138363		19,14	20,10	25,63	25,63	ryczałt	3,20
Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	5909991138349		4,78	5,02	7,04	6,81	ryczałt	3,43
Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	5909991138356		9,57	10,05	13,57	13,57	ryczałt	3,20
Verpin, tabletki, 100 mg	30 tabl.	5909990940370		19,12	20,08	25,61	25,61	ryczałt	3,20
Verpin, tabletki, 100 mg	60 tabl. w blisterze	5909990940530		37,69	39,57	48,11	48,11	ryczałt	3,20
Verpin, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909990939640		4,78	5,02	7,04	6,81	ryczałt	3,43
Verpin, tabletki, 50 mg	30 tabl.	5909990939930		9,56	10,04	13,56	13,56	ryczałt	3,20

5.2. Strategia wyszukiwania publikacji

5.2.1. Carbamazepinum i lamotriginum

Tabela 2. Strategia wyszukiwania w bazie Medline via PubMed (20.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
15	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("Carbamazepine"[Mesh]) OR (Tegretol OR Carbamazepin* OR Carbazepin OR Eitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR Carbamazepine Phosphate))) Filters: Publication date from 2015/01/15 to 2018/11/20; English; Polish	304
14	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("Carbamazepine"[Mesh]) OR (Tegretol OR Carbamazepin* OR Carbazepin OR Eitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR Carbamazepine Phosphate))) Filters: Publication date from 2015/01/15 to 2018/11/20; Humans; English; Polish	207
13	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR (lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno))) Filters: Publication date from 2015/01/15 to 2018/11/20; English; Polish	43
12	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR (lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno))) Filters: Publication date from 2015/01/15 to 2018/11/20; English	43
11	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR (lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno))) Filters: Publication date from 2015/01/15 to 2018/11/20	46
10	Search (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant))) AND (("lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR (lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno)))	158
9	Search ("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant)	4390431
8	Search Neoplasm* OR cancer OR cancers OR cancer* OR oncology OR oncolog* OR neoplasm OR neoplasms OR neoplasm* OR carcinoma OR carcinom* OR tumor OR tumour OR tumor* OR tumour* OR tumors OR tumours OR malignan* OR malignant	4390431
7	Search "Neoplasm Metastasis"[Mesh]	189587
6	Search ("Carbamazepine"[Mesh]) OR (Tegretol OR Carbamazepin* OR Carbazepin OR Eitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR Carbamazepine Phosphate)	22059
5	Search Tegretol OR Carbamazepin* OR Carbazepin OR Eitol OR Finlepsin OR Neurotol OR Amizepine OR Carbamazepine Phosphate	22059
4	Search "Carbamazepine"[Mesh]	10683
3	Search ("lamotrigine" [Supplementary Concept]) OR (lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno)	5258
2	Search lamotrigine OR crisomet OR lami\$tal or labileno	5258
1	Search "lamotrigine" [Supplementary Concept]	2883

Tabela 3. Strategia wyszukiwania w bazie Embase via Ovid (23.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
1	lamotrigine/	23115
2	(crisomet or labileno or lami\$stal or lamictin or neurium or lamotrigin*).af.	23599
3	1 or 2	23599
4	metastasis/	230198
5	(metastasis or metastases or metastasic).af.	605417
6	(secondary cancer* or secondary carcinom*).af.	1880
7	(spread or dissemination or migration or disseminated).af.	634419
8	(tumo&r or tumo&rs or cancer* or neoplastic or neoplasm*).af.	4569056
9	7 and 8	207241
10	4 or 5 or 6 or 9	738452
11	epilepsy/	103890
12	"seizure, epilepsy and convulsion"/	98
13	(epilepsy or epilepsies or epileptic or seizure).af.	280271
14	"seizure disorder* ".af.	4643
15	"epileptic seizur* ".af.	13764
16	"Single seizur* ".af.	536
17	"aura* ".af.	34563
18	11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16 or 17	311985
19	10 and 18	4200
20	3 and 19	84
21	limit 20 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2016 -Current")	19
22	carbamazepine/	54586
23	(carbamazepin* or amizepin* or apo-carbamazepine or biston or carbatrol or carzepine or epimax or epitol or equetro or finlepsin or karbamazepin* or lexin or mazepine or mazetol or neurotol or panitol or taver or tegral or tegret\$! or temporol or teril or timonil or carbazepin*).af.	56226
24	22 or 23	56226
25	19 and 24	170
26	limit 25 to ((article-in-press status or embase status or in-process status) and (english or polish) and yr="2016 -Current")	22

Tabela 4. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane (23.11.2018 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	lamotrigine	1167
#2	MeSH descriptor: [Neoplasm Metastasis] explode all trees	4578
#3	metastasis or metastases or metastasic	17268
#4	cancer* or carcinoma	139298
#5	spread or dissemination or disseminated or migration	13721
#6	tumo&r or tumo&rs or neoplastic or cancer*	132273
#7	#5 and #6	3175
#8	#2 or #3 or #4 or #7	140545
#9	Epilepsy or Epileptic Seizur* or Seizure Disorder* or epileptic or Epilepsies	7453
#10	Single Seizur* or Aura*	3139

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#11	MeSH descriptor: [Epilepsy] explode all trees	2144
#12	#9 or #10 or #11	9674
#13	#12 and #8	553
#14	#1 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2018	7
#15	carbamazepin*	2111
#16	#15 and #13 with Cochrane Library publication date Between Jan 2016 and Nov 2018	15

5.3. Zestawienie wskazań zarejestrowanych

Tabela 5. Zestawienie zarejestrowanych wskazań ocenianych produktów leczniczych

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Carbamazepinum	Amizepin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909990043910	Padaczka: napady uogólnione tonicznie-kloniczne i napady częściowe. Uwaga: Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych. Ponadto, niepotwierdzone doniesienia sugerują, że u pacjentów z atypowymi napadami nieświadomości może wystąpić zaostrzenie ataków. Bóle napadowe w neuralgii nerwu trójdzielnego. Profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów, którzy nie reagują na leczenie produktami litu.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=511
Carbamazepinum	Finlepsin, tabl., 200 mg	50 szt.	5909991014117	- padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione tonicznie-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; - idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego; - idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; - ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; - nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego; - zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11667
Carbamazepinum	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg	50 szt.	5909991030315	- padaczka: napady częściowe proste i złożone; napady uogólnione tonicznie-kloniczne (szczególnie wtórnie uogólnione), występujące w czasie snu oraz napady o postaciach mieszanych; - idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego;	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=12037
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	30 szt.	5909991014216	- idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego; - ból w przebiegu neuropatii cukrzycowej; - nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego;	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11668
Carbamazepinum	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg	50 szt.	5909991014223	- profilaktyka zaburzeń afektywnych dwubiegunowych u pacjentów nie reagujących na leczenie litem; - zapobieganie napadom drgawkowym w alkoholowym zespole abstynencyjnym w warunkach szpitalnych.	
Carbamazepinum	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg	50 szt. (5 blist, po 10 szt.)	5909990244515	Padaczka - napady częściowe złożone lub proste - napady uogólnione tonicznie-kloniczne; mieszane postaci napadów Zespoły maniakalne oraz zapobieganie zaburzeniom maniakalno-depresyjnym (dwubiegunowym).	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=4711

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Carbamazepinum	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	590999024 4614	A alkoholowy zespół abstynencyjny. Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego. Neuropatia cukrzycowa. Karbamazepina jest zazwyczaj nieskuteczna w napadach z utratą świadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych.	
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	100 ml	590999034 1917	Padaczka: - napady częściowe złożone lub proste. - napady uogólnione toniczno-kloniczne. Mieszane postaci napadów. Tegretol/ Tegretol CR można stosować zarówno w monoterapii jak i w leczeniu skojarzonym. Tegretol jest zazwyczaj nieskuteczny w napadach nieświadomości (petit mal) oraz w napadach mioklonicznych.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=6594
Carbamazepinum	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml	250 ml	590999034 1924		
Carbamazepinum	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg	50 szt. (5 blist.po 10 szt.)	590999012 0215	· Zespół maniackalny oraz zapobieganie nawrotom choroby afektywnej dwubiegunowej (psychozy maniackalno-depresyjnej). · Alkoholowy zespół abstynencyjny. · Idiopatyczny nerwoból nerwu trójdzielnego oraz nerwoból nerwu trójdzielnego w przebiegu stwardnienia rozsianego (zarówno postaci typowe jak i nietypowe). Idiopatyczny nerwoból nerwu językowo-gardłowego.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=19515
Carbamazepinum	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999012 0116		
Lamotriginum	Epitrigine 100 mg tabletki, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999033 4766	Padaczka Dorośli i młodzież w wieku 13 lat i powyżej - Leczenie skojarzone (uzupełniające w ChPLVerpin) lub w monoterapii napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych. - Napady (drgawki w ChPLVerpin) związane z zespołem Lennox-Gastaut. Lamotrygina/Lamitrin /Lamitri S/Lamotrigine Farmax/Lamotrix/Symla jest stosowana w leczeniu skojarzonym, jednak może zostać zastosowana jako pierwszy lek przeciwpadaczkowy włączany do leczenia zespołu Lennox-Gastaut. Dzieci i młodzież w wieku od 2 do 12 lat - Leczenie skojarzone (uzupełniające w ChPLVerpin) napadów częściowych i uogólnionych, w tym napadów toniczno-klonicznych oraz napadów związanych z zespołem Lennox-Gastaut. - Monoterapia w typowych napadach nieświadomości. Zaburzenia afektywne dwubiegunowe Pacjenci w wieku 18 lat i powyżej: - zapobieganie epizodom depresji u pacjentów z zaburzeniami afektywnymi dwubiegunowymi typu I, u których występują głównie epizody depresyjne. Lamotrygina/Lamitrin/Lamitri S/Lamotrigine Farmax/Lamotrix/Symla/Verpin nie jest wskazana w doraźnym leczeniu epizodów manii lub depresji.	http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=14072 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=16165 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17446 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=17445 http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=3667
Lamotriginum	Epitrigine 50 mg tabletki, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999033 4759		
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999003 8480		
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999003 8701		
Lamotriginum	Lamilept, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999003 8565		
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999034 6318		
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 100 mg	60 szt. (6 blist.po 10 szt.)	590999034 6325		
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999035 4818		
Lamotriginum	Lamitrin, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist.po 10 szt.)	590999034 6219		

Substancja czynna	Nazwa postać i dawka	Zawartość opakowania	Kod EAN lub inny kod odpowiadający kodowi EAN	Wskazania rejestracyjne wg Charakterystyk Produktów Leczniczych	Źródło (data dostępu: 20.11.2018 r.)
Lamotriginum	Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia, 5 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909990787111		
Lamotriginum	Lamotrigine Farmax, tabletki, 100 mg	30 tabl.	5909991311773		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=33724
Lamotriginum	Lamotrigine Farmax, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909991311629		
Lamotriginum	Lamotrigine Farmax, tabletki, 50 mg	30 tabl.	5909991311698		
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006617		
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 100 mg	90 szt.	5909990961092		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=11494
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 25 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006419		
Lamotriginum	Lamotrix, tabl., 50 mg	30 szt. (3 blist. po 10 szt.)	5909991006518		
Lamotriginum	Symla, tabl., 100 mg	30 szt.	5909991138363		
Lamotriginum	Symla, tabl., 25 mg	30 szt.	5909991138349		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=31595
Lamotriginum	Symla, tabl., 50 mg	30 szt.	5909991138356		
Lamotriginum	Verpin, tabletki, 100 mg	30 tabl.	5909990940370		
Lamotriginum	Verpin, tabletki, 100 mg	60 tabl. w blistrze	5909990940530		http://pub.rejestrymedyczne.csioz.gov.pl/ProduktSzczegoly.aspx?id=26978
Lamotriginum	Verpin, tabletki, 25 mg	30 tabl.	5909990939640		
Lamotriginum	Verpin, tabletki, 50 mg	30 tabl.	5909990939930		