



Opinia Rady Przejrzystości

nr 313/2013 z dnia 18 listopada 2013 r.

w sprawie zasadności dalszego finansowania produktów leczniczych zawierających substancje ethosuximidum, gabapentinum, lamotryginum, levetiracetamum, oxcarbazepinum, phenobarbitalum, tiagabinum, topiramatum, carbamazepinum, clonazepamum, diazepamum w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego

Rada Przejrzystości uważa za zasadne dalsze finansowanie produktów leczniczych zawierających substancje czynne: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Uzasadnienie

Powyższe leki są stosowane w leczeniu różnych rodzajów napadów padaczkowych u dzieci jak również w terapii i profilaktyce napadów drgawkowych wywołanych u dorosłych jak i dzieci pierwotnymi i wtórnymi guzami mózgu.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku z art. 40 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122 poz. 696 z późn. zm.) w sprawie zasadności dalszego finansowania ze środków publicznych produktów leczniczych zawierających substancje czynne **etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam** w zakresie wskazań do stosowania lub dawkowania, lub sposobu podawania odmiennych niż określone w Charakterystyce Produktu Leczniczego.

Niniejsza opinia dotyczy produktów wymienionych w poniższej tabeli.

Tabela 1. Produkty lecznicze zawierające substancję czynną etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramat, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam oraz diazepam wymienione w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestacyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 r. i wskazania, których dotyczy niniejsza opinia.



Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
451	Ethosuximidum	Petinimid, kaps., 250 mg, 100 kaps., 5909990244911	157.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - etosuksymid	Padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 roku życia
494	Gabapentinum	Gabagamma 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990714322	165.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - gabapentyna	Lekooporne napady odogniskowe - do 6 roku życia
495		Gabagamma 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990714452		
496		Gabagamma 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990714605		
497		Gabapentin Teva, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990338542		
498		Gabapentin Teva, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990338658		
499		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990339495		
500		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990339600		
501		Gabapentin Teva, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990339709		
502		Gabatem, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990676088		
503		Gabatem, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990676170		
504		Gabatem, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990676248		
505		Gabatem, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990768035		
506		Gabatem, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990768059		
507		Neuran 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990651535		
508		Neuran 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990651566		
509		Neuran 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990651603		
510		Neuran 600, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990055081		
511		Neuran 800, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl. (blister), 5909990651696		
512		Neurontin 100, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps., 5909990769216		
513		Neurontin 300, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps., 5909990769315		
514		Neurontin 400, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps., 5909990769414		
515		Neurontin 600, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909991017422		
516		Neurontin 800, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909991017521		
517	Symleptic, tabl. powł., 600 mg, 100 tabl., 5909990678747			
518	Symleptic, tabl. powł., 800 mg, 100 tabl., 5909990678792			
519	Symleptic, kaps. twarde, 100 mg, 100 kaps. (10 blisterów po 10 szt.), 5909990685554			
520	Symleptic, kaps. twarde, 300 mg, 100 kaps. (10 blisterów po 10 szt.), 5909990685561			
521	Symleptic, kaps. twarde, 400 mg, 100 kaps. (10 blisterów po 10 szt.) 5909990685660			
564	Lamotriginum	Epitrigine 100 Mg, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl. (3 blisterów po 10 szt.), 5909990334766	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Padaczka oporna na leczenia u dzieci do 2 roku życia
565		Epitrigine 100 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, 30 tabl. (3 blisterów po 10 szt.), 5909990334940	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
566		Epitrigine 25 Mg, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl. (3 blisterów po 10 szt.), 5909990334742	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
567		Epitrigine 25 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334933	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
568		Epitrigine 50 Mg, tabl. powł., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334759	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
569		Epitrigine 50 Mg, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990334957		
570		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,025 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990224661	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
571		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,1 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225149		
572		Lameptil S, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 0,05 g, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990225170		
573		Lamilept, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038480		
574		Lamilept, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038565		
575		Lamilept, tabl. , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990038701	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
576		Lamitrin, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346219		
577		Lamitrin, tabl. , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990346318		
578		Lamitrin, tabl. , 100 mg, 60 tabl. (6 blist.po 10 szt.), 5909990346325		
579		Lamitrin, tabl. , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990354818		
580		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 5 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787111		
581		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787210	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
582		Lamitrin S, tabl. do sporządzania zawiesiny/do rozgryzania i żucia , 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990787319		
583		Lamotrix, tabl. , 25 mg, 30 tabl., 5909991006419	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
584		Lamotrix, tabl. , 50 mg, 30 tabl., 5909991006518		
585		Lamotrix, tabl. , 100 mg, 30 tabl., 5909991006617		
586		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 25 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057382	163.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - płynne postacie farmaceutyczne	
587		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 100 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057566		
588		Lamozor, tabl. do sporządzania zawiesiny doustnej, 50 mg, 5 blist. po 10szt., 5909990057597		
589		Plexxo 100, tabl., 100 mg, 30 tabl., 5909990972616		
590		Plexxo 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990972418		
591		Plexxo 50, tabl., 50 mg, 30 tabl., 5909990972517	163.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - lamotrygina - stałe postacie farmaceutyczne	
592		Symla 100, tabl., 100 mg, 30 tabl. 5909990045303		
593		Symla 25, tabl., 25 mg, 30 tabl., 5909990045280		
594		Symla 50, tabl. , 50 mg,30 tabl., 5909990045266		
595		Trogine, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
		10 szt.), 5909990079292		
596		Trogine, tabl. , 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990079339		
597		Trogine, tabl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990079483		
623	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powl., 750 mg, 50 tabl., 5909990006649	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia
624		Keppra , tabl. powl., 750 mg, 100 tabl., 5909990006670		
625		Keppra , roztwór do stosowania doustnego, 100 mg/ml, 300 ml (but.), 5909990006755	166.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - płynne postacie farmaceutyczne	
626		Keppra , koncentrat do sporządzania roztworu do infuzji, 100 mg/ml, 10 fiol.a 5 ml, 5909990610891	166.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania pozajelitowego - levetiracetam	
627	Levetiracetamum	Keppra , tabl. powl., 250 mg, 50 tabl., 5909990901111	166.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - levetiracetam - stałe postacie farmaceutyczne	
628		Keppra , tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990901128		
629		Keppra , tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990901210		
630		Keppra , tabl. powl., 500 mg, 100 tabl., 5909990901227		
631		Keppra , tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl., 5909990901319		
632		Keppra , tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl., 5909990901326		
633		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 50 tabl. , 5909990879076		
634		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 250 mg, 100 tabl., 5909990879106		
635		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 50 tabl., 5909990879168		
636		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 500 mg, 100 tabl., 5909990879199		
637		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 50 tabl. , 5909990879250		
638		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 750 mg, 100 tabl., 5909990879281		
639		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 50 tabl., 5909990879342		
640		Levetiracetam Teva, tabl. powl., 1000 mg, 100 tabl., 5909990879373		
847	Oxcarbazepinum	Karbagen, tabl. powl., 150 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990048809	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia
848		Karbagen, tabl. powl., 300 mg, 50 tabl., 5909990048823		
849		Karbagen, tabl. powl., 600 mg, 50 tabl., 5909990048854		
850		Trileptal, zawiesina doustna, 60 mg/ml, 250 ml, 5909990747115	160.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - płynne postacie farmaceutyczne	
851		Trileptal, tabl., 150 mg, 50 tabl., 5909990825516	160.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - oksykarbazepina - stałe postacie farmaceutyczne	
852		Trileptal, tabl., 300 mg, 50 tabl., 5909990825615		
853		Trileptal, tabl., 600 mg, 50 tabl., 5909990825714		
895	Phenobarbitalum	Luminalum, czopki, 15 mg, 10 czop. (2 blist.po 5 szt.), 5909990148813	155.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doodbytniczego	Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia
896		Luminalum, tabl., 100 mg, 10 tabl. , 5909990260614	155.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - fenobarbital - postacie do podawania doustnego	Padaczka u dzieci
897		Luminalum UNIA, tabl., 100 mg, 10 tabl., 5909990812615		
1192	Tiagabini	Gabitril, tabl. powl., 5 mg, 50 tabl., 5909990058822	162.3, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - tiagabina - stałe postacie farmaceutyczne	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia
1193		Gabitril, tabl. powl., 10 mg, 50 tabl., 5909990058839		

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
1194		Gabitril, tabl. powl., 15 mg, 50 tabl., 5909990058846		
1207	Topiramatum	Epiramat, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990017652	164.0, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - topiramat	Lekooporne napady padaczkowe - do 12 roku życia
1208		Epiramat, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990017669		
1209		Epiramat, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990017676		
1210		Epiramat, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990017751		
1211		Epitoram, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990649556		
1212		Epitoram, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990649570		
1213		Epitoram, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990649594		
1214		Epitoram, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990649617		
1215		Erudan, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644117		
1216		Erudan, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644148		
1217		Erudan, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644155		
1218		Erudan, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990644162		
1219		Etopro, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990061464		
1220		Etopro, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990061471		
1221		Etopro, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990061488		
1222		Etopro, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990061495		
1223		Oritop, tabl. powl., 25 mg, 1 but. po 60szt., 5909990715084		
1224		Oritop, tabl. powl., 50 mg, 1 but. po 60szt., 5909990715145		
1225		Oritop, tabl. powl., 100 mg, 1 but. po 60szt. 5909990715169		
1226		Symtopiram, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl., 5909990644056		
1227		Symtopiram, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl., 5909990644070		
1228		Symtopiram, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl., 5909990644094		
1229		Symtopiram, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl., 5909990644124		
1230		Topamax, tabl. powl., 25 mg, 28 tabl. (but.), 5909990758814		
1231		Topamax, tabl. powl., 50 mg, 28 tabl. (but.), 5909990758913		
1232		Topamax, tabl. powl., 100 mg, 28 tabl. (but.), 5909990759019		
1233		Topamax, tabl. powl., 200 mg, 28 tabl. (but.), 5909990759118		
1234		Topamax, kaps., 15 mg, 60 kaps. (poj.), 5909990861514		
1235		Topamax, kaps., 25 mg, 60 kaps. (poj.), 5909990861613		
1236		Topigen, tabl. powl., 25 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743377		
1237		Topigen, tabl. powl., 50 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743384		
1238		Topigen, tabl. powl., 100 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743391		
1239	Topigen, tabl. powl., 200 miligram, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990743407			
1240	TopiLEK 100, tabl. powl., 0,1 g, 28 tabl. (but.), 5909990740802			
1241	TopiLEK 200, tabl. powl., 0,2 g, 28 tabl. (but.), 5909990740819			
1242	TopiLEK 25, tabl. powl., 0,025 g, 28 tabl. (but.), 5909990740789			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne			
1243		TopiLEK 50, tabl. powł., 0,05 g, 28 tabl. (but.), 5909990740796					
1244		Topimatil, tabl. powł., 25 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990676545					
1245		Topimatil, tabl. powł., 50 mg, 28 tabl. (2 blist.po 14 szt.), 5909990676552					
1246		Topimatil, tabl. powł., 100 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990676569					
1247		Topimatil, tabl. powł., 200 mg, 28 tabl. (4 blist.po 7 szt.), 5909990676576					
1248		Topiran, tabl. powł., 25 mg, 60 tabl., 5909990744978					
1249		Topiran, tabl. powł., 50 mg, 60 tabl., 5909990744985					
1250		Topiran, tabl. powł., 100 mg, 60 tabl., 5909990744992					
1251		Topiran, tabl. powł., 200 mg, 60 tabl., 5909990745005					
1252		Topiran, tabl. powł., 200 mg, 30 tabl., 5909990763344					
1253		Topiran, tabl. powł., 50 mg, 30 tabl., 5909990763351					
1254		Topiran, tabl. powł., 100 mg, 30 tabl., 5909990763368					
1255		Topiran, tabl. powł., 25 mg, 30 tabl., 5909990763375					
1256		Torammat, tabl., 25 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671472					
1257		Torammat, tabl., 50 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671489					
1258		Torammat, tabl., 100 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671496					
1259		Torammat, tabl., 200 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909990671502					
232		Carbamazepinum			Amizepin, tabl., 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990043910	159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;
233					Finlepsin, tabl., 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014117		
234	Finlepsin 200 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991030315						
235	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl. (3 blist.po 10 szt.), 5909991014216						
236	Finlepsin 400 retard, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 400 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909991014223						
237	Neurotop retard 300, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 300 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244515						
238	Neurotop retard 600, tabl. o przedłużonym uwalnianiu, 600 mg, 50 tabl. (5 blist.po 10 szt.), 5909990244614						
239	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml 100 ml, 5909990341917		159.2, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - płynne postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;			
240	Tegretol, zawiesina doustna, 20 mg/ml, 250 ml, 5909990341924						
241	Tegretol CR 200, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 200 mg, 50 tabl., 5909990120215		159.1, Leki przeciwpadaczkowe do stosowania doustnego - karbamazepina - stałe postacie farmaceutyczne	Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu;			
242	Tegretol CR 400, tabl. o zmodyfikowanym uwalnianiu, 400 mg, 30 tabl., 5909990120116						
243	Timonil 150 retard, tabl., 150 mg, 50 tabl., 5909990751013						
244	Timonil 300 retard, tabl., 300 mg, 50 tabl., 5909990751211						
245	Timonil 600 retard, tabl., 600 mg, 50 tabl., 5909990751310						
306	Clonazepamum	Clonazepamum TZF, tabl., 2 mg, 30 tabl.	158.1, Leki przeciwpadaczkowe	Padaczka u dzieci do 1 roku			

Lp. w zał. A1a	Subst. czynna	Nazwa, postać i dawka leku, zawartość opakowania, kod EAN	Grupa limitowa	Wskazania pozarejestrycyjne
307		(1 blist.po 30 szt.), 5909990135516	do stosowania doustnego - benzodiazepiny	życia
		Clonazepamum TZF, tabl. , 0,5 mg 30 tabl. (1 blist.po 30 szt.) 5909990135615		
327	Diazepamum	Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 10 mg, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990709212	181.1, Leki przeciwłękowe - diazepam do podawania doodbytniczego (wlewki)	Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg
328		Diazepam Desitin, roztwór doodbytniczy, 5 mg, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990709311		
329		Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 2 mg/ml, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751518		
330		Relsed, mikrowlewka doodbytnicza, roztwór, 4 mg/ml, 5 wlew.a 2,5 ml, 5909990751617		

Powyższe produkty i wskazania znajdują się również w załączniku A1a. „Leki refundowane dostępne w aptece na receptę we wskazaniach pozarejestrycyjnych” do obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2013 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 listopada 2013 r.

Problem zdrowotny

Padaczka jest przewlekłą chorobą ośrodkowego układu nerwowego cechującą się występowaniem nieprovokowanych napadów – stereotypowych epizodów o nagłym początku, w czasie których mogą występować zaburzenia świadomości, zachowania, emocji, czynności ruchowych, czuciowych lub wegetatywnych, dostrzegane przez chorego lub jego otoczenie. W krajach rozwiniętych roczną zapadalność szacuje się na 50-70/100 000. Częstość występowania w populacji wynosi ~1%.

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów: Zmiany nowotworowe ośrodkowego układu nerwowego obejmują zmiany patologiczne w obrębie tkanek mózgowia oraz rdzenia kręgowego. Nowotwory mogą mieć charakter pierwotny (łagodny lub złośliwy) lub przerzutowy. Ze względu na specyficzne umiejscowienie zmian nowotworowych w OUN zmiany o charakterze łagodnym mogą stanowić poważne zagrożenie, poprzez wywołanie ucisku w obszarach odpowiadających ośrodkom ruchowym i czuciowym. Obecność nieprawidłowej masy prowadzi do wywołania ogniskowych napadów padaczkowych. Wśród przyczyn zaburzeń funkcji OUN istotną przyczynę stanowią guzy mózgu, które długo mogą rozwijać się bez symptomów klinicznych. Patogeneza występowania napadów padaczkowych u pacjentów z guzami mózgu nie została wyraźnie określona, wskazuje się jednak na związek podrażnienia obszarów korowych w pobliżu uszkodzonych struktur mózgowych.

Opis wnioskowanej technologii medycznej

Ocenie podlegało 11 substancji czynnych: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, lewetyrcetam, okskabezyna, fenobarbital, tiagabina, topiramata, karbamazepina, klonazepam oraz diazepam.

Etosuksymid (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03 AD 01). Etosuksymid wykazuje dobre działanie przeciwdrgawkowe, które uwidacznia się zwłaszcza przy leczeniu napadów nieświadomości. W próbach ze zwierzętami wykazano, że etosuksymid likwiduje drgawki wywołane metrazolem, w dawkach 125 mg/kg masy ciała. Substancja jest przy podawaniu stosunkowo nietoksyczna. Badania kliniczne wykazały ogólnie dobrą tolerancję tego leku.

Gabapentyna (GBP) (grupa farmakoterapeutyczna, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX12). Lek przeciwdrgawkowy strukturalnie podobny do kwasu γ -aminomasłowego (GABA); jest to cząsteczka GABA związana kowalencyjnie z lipofilnym pierścieniem cykloheksanowym. Uważana jest za ośrodkowo działający analog GABA, jednak mechanizm działania jest inny niż leków wpływających na przekazywanie GABA-ergiczne. W badaniach izotopowych na zwierzętach wykazano wiązanie gabapentyny w korze i hipokampach, jednak nie udało się dokładnie scharakteryzować i opisać miejsc wiążących. W przeprowadzonych na różnych modelach zwierzęcych badaniach gabapentyna okazała się mało toksyczna i pozbawiona działania teratogenne. Związkiem aktywnym jest gabapentyna,

która prawie nie ulega biotransformacji i nie wykazuje wpływu na układy enzymatyczne odpowiedzialne za biotransformację leków

Lamotrygina (LTG) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwdrgawkowe, inne leki przeciwdrgawkowe, kod ATC: N 03 AX 09): wyniki badań farmakologicznych sugerują, że lamotrygina jest zależnym od stosowania i napięcia blokerem kanałów sodowych bramkowanych napięciem. Hamuje powtarzające się z dużą częstością wyładowania neuronów i hamuje uwalnianie glutaminianu. Działania te mają prawdopodobnie wpływ na właściwości przeciwpadaczkowe lamotryginy.

Lewetyracetam (LEV) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, inne leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AX14): mechanizm działania lewetyracetamu nadal nie jest w pełni poznany, wydaje się różny od sposobu działania dostępnych obecnie leków przeciwpadaczkowych. Wyniki badań in vitro i in vivo wskazują, że lewetyracetam nie zmienia podstawowych właściwości komórki ani prawidłowych procesów neurotransmisji. Badania in vitro wykazały, że lewetyracetam wpływa na stężenie Ca^{2+} w neuronach, częściowo hamując prądy Ca^{2+} typu N oraz ograniczając uwalnianie jonów Ca^{2+} zmagazynowanych wewnątrz neuronów. Dodatkowo częściowo znosi indukowane przez cynk i beta-karboliny hamowanie prądów bramkowanych przez GABA i glicynę. Ponadto w badaniach in vitro wykazano, że lewetyracetam wiąże się z określonym miejscem w tkance mózgowej gryzoni. Tym miejscem jest białko pęcherzyków synaptycznych 2A, które, jak się uważa, bierze udział w procesie fuzji pęcherzyków i egzocytozy neurotransmitterów. Stopień powinowactwa lewetyracetamu i spokrewnionych analogów do białka 2A koreluje z mocą działania przeciwpadaczkowego tych substancji w modelu audiogennych napadów padaczkowych u myszy. To odkrycie wskazuje, że interakcja lewetyracetamu z białkiem pęcherzyków synaptycznych 2A wydaje się wpływać na przeciwpadaczkowe działanie tego produktu leczniczego.

Okskarbamazepina (OXC) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, pochodne karboksamidu, kod ATC: A03AF02) Pochodna dibenzoazepiny o strukturze zbliżonej do trójpierścieniowych leków przeciwdrgawkowych, lek przeciwdrgawkowy. Działanie wywierane jest głównie przez aktywny metabolit okskarbazepiny – 10-monohydroksykarbamazepinę (MHD). Lek blokuje kanały sodowe zależne od potencjału, stabilizuje nadmiernie pobudzone błony włókien nerwowych, hamuje powtarzalne wyładowania neuronów oraz zmniejsza przebieżność synaptyczne bodźców pobudzających.

Fenobarbital (PB) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AG06. Lek o działaniu hamującym OUN (zwłaszcza podwzgórze, układ siatkowaty, korę mózgową). Działa uspokajająco, w większych dawkach długotrwale nasennie i przeciwdrgawkowo. Prawdopodobnie zaburza równowagę między procesami pobudzania a hamowania neuronów w różnych strukturach mózgu poprzez nasilenie blokującego wpływu GABA na przebieżność nerwowe (receptory GABA-A). Działa hamująco na neurony układu limbicznego, tworzącego siatkowatego w mózgu, a także podwzgórze, upośledza przekazywanie bodźców do kory mózgowej z tych struktur. Hamuje czynność ośrodkowego oddechowego, zwłaszcza w skojarzeniu z pochodnymi benzodiazepiny. Hamuje wytwarzanie hormonu tyreotropowego, wydzielanie ACTH, zwiększa natomiast wydzielanie hormonu antydiuretycznego. Zmniejsza szybkość przemiany materii, zużycie tlenu przez tkankę mózgową, hamuje proces fosforylacji, syntezę i wydzielanie acetylocholin z neuronów oraz uwalnianie noradrenaliny.

Tiagabina (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe, kod N03AG06). Pochodna kwasu nipekotynowego, lek przeciwpadaczkowy, silny, wybiórczy inhibitor wychwytu kwasu γ -aminomasłowego (GABA) przez komórki nerwowe i glejowe. Jej działanie zwiększa stężenie GABA w mózgu, zwłaszcza w przestrzeni zewnątrzkomórkowej gałki bladej i istoty czarnej, oraz dostępność GABA dla jego receptorów. Tiagabina nie wykazuje znaczącego powinowactwa do innych receptorów, nie wpływa na miejsca wychwytu innych neuroprzebieżników ani na kanały jonowe. Dobrze i szybko się wchłania z przewodu pokarmowego, dostępność biologiczna wynosi 89%.

Topiramata (TPM) (grupa farmakoterapeutyczna: inne leki przeciwpadaczkowe, leki przeciwmigrenowe, kod ATC: N03AX11). Topiramata jest klasyfikowany jako monosacharyd z podstawnikiem sulfaminianowym. Nie jest znany dokładny mechanizm działania topiramatu przeciw

padaczcze i w profilaktyce migreny. W badaniach elektrofizjologicznych i biochemicznych w hodowli neuronów zidentyfikowano trzy właściwości mogące warunkować przeciwpadaczkowe działanie topiramatu. Potencjały czynnościowe wywoływane wielokrotnie przez podtrzymywaną depolaryzację neuronów były blokowane przez topiramata w sposób zależny od czasu, co wskazuje na zależne od stanu blokowanie kanałów sodowych. Topiramata zwiększa częstość z jaką kwas γ -amino masłowy (GABA) aktywuje receptory GABAA i zwiększa zdolność GABA do indukowania przepływu jonów chlorkowych do neuronów, co może wskazywać, że topiramata nasila hamujące działanie tego neuroprzekaznika.

Karbamazepina (CBZ) (Grupa farmakoterapeutyczna: środki o działaniu przeciwpadaczkowym, neurotropowym i psychotropowym, kod ATC: N03A F01). Karbamazepina jest pochodną iminostylbenu. Wykazuje pewne chemiczne podobieństwo do trójpięścieniowych leków przeciwdepresyjnych i farmakologiczne do fenytoiny. Dokładny mechanizm działania karbamazepiny nie jest znany. Efekt terapeutyczny jest przede wszystkim przypisywany blokowaniu przewodzenia synaptycznego i w ten sposób zmniejszeniu przewodzenia wyładowań drgawkowych. W większych stężeniach karbamazepina zmniejsza poskruczowe nasilenie reakcji na bodziec. Ograniczenie bólu w neuralgii nerwu trójdzielnego jest prawdopodobnie spowodowane zahamowaniem przewodzenia impulsów nerwowych w jądrach rdzeniowych nerwu trójdzielnego.

Klonazepam (CLN) (grupa farmakoterapeutyczna: lek przeciwdrgawkowy, pochodna benzodiazepiny, kod ATC: N03AE01). Długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, a także działanie uspokajające, nasenne, anksjolityczne i miorelaksacyjne. Bezpośrednio hamuje korowe i podkorowe ogniska padaczkorodne, zapobiega uogólnianiu się napadu drgawkowego. Skraca czas trwania drgawek. W OUN wzmacnia pre- i postsynaptyczne działanie hamujące GABA. W ten sposób hiperkompensacyjne procesy pobudzenia tłumione są przez ujemne sprzężenie zwrotne, bez istotnego naruszenia fizjologicznej czynności neuronalnej.

Diazepam (DZM) (grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwpadaczkowe, kod ATC: N03AE, leki anksjolityczne, kod ATC: N05BA). Długo działająca pochodna benzodiazepiny wykazująca silne działanie przeciwdrgawkowe, uspokajające, anksjolityczne, nasenne i miorelaksacyjne. Mechanizm działania pochodnych benzodiazepiny nie został dokładnie wyjaśniony; miejscem ich działania jest makromolekularny kompleks obejmujący receptory GABA, receptory benzodiazepinowe i kanały chlorkowe. Receptory benzodiazepinowe przez allosteryczną interakcję z receptorami GABA powodują otwarcie kanałów chlorkowych i zwiększają przenikanie jonów chlorkowych do wnętrza neuronów. Pochodne benzodiazepiny, działając poprzez układ GABA-ergiczny, nasilają hamujące działanie GABA w OUN, głównie na układ limbiczny, podwzgórze i wzgórze. Diazepam hamuje odruchy rdzeniowe. Po podaniu doustnym wchłania się całkowicie i szybko z przewodu pokarmowego, zwłaszcza gdy podawany jest z pokarmem.

Alternatywne technologie medyczne

Według otrzymanej opinii eksperckiej, technologie medyczne stosowane w analizowanych wskazaniach obejmują:

Padaczka z napadami nieświadomości dla dzieci do 3 roku życia: kwas walproinowy jest podstawowym lekiem, jeżeli brak skuteczności/lub napady nietypowe to benzodiazepiny (powodują objawy niepożądane i interakcje z VPA) lub lamotrygina lub lewetyracetam

Lekooporne odogniskowe napady padaczkowe - do 6 roku życia: karbamazepina (od 2 r.ż.) i walproinian są lekami podstawowymi w padaczkach odogniskowych, a w padaczkach lekoopornych w zależności od wieku do 6 r.ż. dodaje się lewetyracetam, topiramata, lamotryginę, okskarbamazepinę w kolejności wymienianych. Walproinian plus okskarbazepina często stosowane w biterapii w padaczkach odogniskowych także przed 6 r.ż. (połączenie walproinian plus karbazepina częściej daje objawy niepożądane)

Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: walproinian, karbamazepina, lewetyracetam, lamotrygina w kolejności wymienianych.

Padaczka oporna na leczenie u dzieci do 2 roku życia: walproinian, lewetyracetam, karbamazepina dopiero po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczność to w kolejności: topiramát, lamotrygina, klobazam.

Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia: walproinian, etosuksymid, klobazam, klonazepam, lewetyracetam.

Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia: walproinian w napadach uogólnionych, jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia. karbamazepina po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną.

Padaczka u dzieci: walproinian, karbamazepina, jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną i terapia dodana z lewetyracetam, lamotrygina, topiramát.

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; walproinian, jeżeli nieskuteczne to karbamazepina lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Padaczka u dzieci do 1 roku życia: walproinian (jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia), VGB. Jeżeli brak skuteczności to czasami krótko (maks. 3 miesiące), potem lamotrygina, karbamazepina, topiramát.

Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg: walproinian, diazepam, klonazepam, fenobarbital, fenytoinę, lewetyracetam.

Postępowanie wspomagające u chorych po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego: walproinian, karbamazepina, lamotrygina i karbamazepina, lamotrygina w kolejności wymienianych.

Padaczka oporna na leczenie u dzieci do 2 roku życia: walproinian, lewetyracetam, karbamazepina dopiero po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczność to w kolejności: topiramát, lamotrygina, klobazam.

Napady miokloniczne w padaczce odpornej na leczenie w leczeniu podtrzymującym w monoterapii u dzieci do 12 roku życia: walproinian, etosuksymid, klobazam (może być tolerancja), klonazepam (objawy niepożądane, interakcje), LEV

Padaczka u dzieci do 30 miesiąca życia: walproinian w napadach uogólnionych, jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia. CBZ po 1 r.ż. Jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną.

Padaczka u dzieci: walproinian, karbamazepina, jeżeli nieskuteczne 2 leki to rozpoznajemy padaczkę lekooporną i terapia dodana z lewetyracetam, lamotrygina, topiramát.

Stan po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego; VPA, jeżeli nieskuteczne to klobazam lub lamotrygina.

Zapobieganie napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu; lamotrygina i karbamazepina powinny być lekami z wyboru

Padaczka u dzieci do 1 roku życia: walproinian (jeżeli nie ma przeciwwskazań i znana etiologia), wigabatryna. (jeżeli brak skuteczności to czasami krótko (maks. 3 miesiące), potem karbamazepina, lamotrygina), topiramát.

Leczenie doraźne drgawek i napadów padaczkowych u dzieci o wadze poniżej 10 kg: walproinian, diazepam, klonazepam, fenobarbital, fenytoina, lewetyracetam.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Etosuksymid: W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania zidentyfikowano przegląd systematyczny: COCHRANE - Posner 2005 porównujący etosuksymid, walproinian, lamotryginę względem siebie lub w odniesieniu do placebo w populacji dziecięcej. Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną etosuksymidu we wskazaniu padaczka z napadami nieświadomości u dzieci do 3 roku życia.

W trzech badaniach uwzględnionych w przeglądzie (Callaghan 1982, Martinovic 1983; Sato 1982) porównujących skuteczność leczenia etosuksymidem vs. kwasem walproinowym w populacji dzieci w wieku od 4 do 18 lat odnotowano następujące wyniki na korzyść etosuksymidu: brak występowania

napadów padaczkowych; powyżej 80% redukcja częstości występowania drgawek. Różnice metodologiczne, populacyjne oraz różnice okresu obserwacji nie pozwoliły na przeprowadzenie agregacji danych z 3 dostępnych badań.

Leczenie etosuksymidem wiązało się z występowaniem następujących objawów niepożądanych: senność, nudności, wymioty, leukopenia i zmęczenie.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że najczęściej działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie 1-9 lat związanymi ze stosowaniem etosuksymidu było występowanie pęcherzy, zaburzeń gruczołów potowych, drgawek oraz zaburzeń świadomości. Działania te dotyczyły nie więcej niż 3% pacjentów.

CHPL nie wskazuje na szczególne środki ostrożności w populacji pediatrycznej, a wśród działań niepożądanych wymienia się: nudności, wymioty, anoreksja, bóle żołądka, utrata wagi, biegunka, zmęczenie, ból głowy, zawroty głowy, ataksja i światłowstręt. Zwraca się również uwagę na konieczność regularnych badań morfologicznych oraz okresowych badań czynności wątroby. Nie zaleca się nagłego przerywania leczenia, gdyż może to wywołać napad padaczkowy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku etosuksymidu należy zwrócić uwagę na działania niepożądane ze strony skóry oraz układu pokarmowego, a także kontrolę morfologii krwi oraz czynności wątroby.

Gabapentyna: W procesie wyszukiwania zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Al-Bachari 2013 oceniający skuteczność gabapentyny względem aktywnego leczenia oraz placebo w populacji ogólnej. Spośród 11 badań, wyniki 6 przedstawiono w postaci metaanalizy. Odnotowano znamienne statystycznie korzystny związek pomiędzy zastosowaniem gabapentyny względem placebo w redukcji częstości napadów padaczkowych o 50% lub więcej (RR=1,89 [95% CI] 1.40 - 2.55). Ryzyko względne rezygnacji z badania dla porównania gabapentyna względem placebo nie wykazało różnicy znamiennej statystycznie. W przypadku objawów ataksji, zmęczenia, zawrotów oraz senności odnotowano znamiennej związek ze stosowaniem gabapentyny. Brak istotnych statystycznie różnic odnotowano w przypadku występowania bólu głowy i nudności.

Leczenie uzupełniające z użyciem gabapentyny określono jak skuteczne w przypadku pacjentów lekoopornych z objawami częściowymi. Zaznaczono jednakże, że dostępne dowody dotyczą krótkiego okresu leczenia (do 3 mies.). Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną gabapentyny we wskazaniu lekooporne napady odogniskowe u dzieci do 6 roku życia.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że stosowanie gabapentyny do 10 roku życia charakteryzuje się bardzo korzystnym profilem bezpieczeństwa. Poszczególne działania niepożądane nie przekraczają 0.01%. W przypadku uogólnienia do układów ciała, objawy o częstości 0.02% dotyczą wątroby i dróg żółciowych, układu mięśniowo-szkieletowego i tkanek towarzyszących, układu neurologicznego oraz występowania napadów padaczkowych.

W CHPL podkreślono, że w badaniach klinicznych z udziałem dzieci w wieku do lat 12 lat obserwowano agresywne zachowanie się i nadmierne, częściowo niekontrolowane ruchy (hiperkineze). Opisywano przypadki krwotocznego zapalenia trzustki. W pojedynczych przypadkach opisywano reakcje alergiczne (zespół Stevens-Johnsona, rumień wielopostaciowy).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w praktyce stosowanie gabapentyny charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, jednakże w kontekście badań klinicznych u dzieci należy pamiętać o ryzyku wystąpienia agresywnych zmian nastroju czy też hiperkinezi.

Lamotrygina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych oraz opracowań wtórnych, oceniających efektywność kliniczną lamotryginy stosowanej w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego. Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że zastosowanie lamotryginy może wiązać się przede wszystkim z występowaniem: drgawek, wysypki, braku skuteczności leku, interakcji czy gorączki. W przypadku około 1,4% pacjentów istnieje ryzyko zakończonej zgonem próby samobójczej. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 3% pacjentów.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji skórnych, zawrotów głowy, podwójnego/niewyraźne widzenia oraz bólu głowy (>10%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku lamotryginy należy obserwować przede wszystkim występowanie zmian skórnych, zaburzeń widzenia, bólu czy też zawrotów głowy oraz mieć na uwadze możliwość wystąpienia poważnych zmian nastroju (zachowania agresywne).

Lamotrygina: Zidentyfikowane 2 przeglądy systematyczne Hancock 2013 oraz Ramaratman 2010. Wyniki uwzględnionych badań dla populacji poniżej 2 roku życia wskazują na skuteczność lamotryginy jako terapii dodatkowej. Odnotowano znamienne zmniejszanie częstości napadów u osób z lekooporną padaczką częściową. Opisano następujące działania niepożądane związane z podaniem lamotryginą: ataksja, zawroty głowy, nudności, senność i podwójne widzenie.

Zidentyfikowano również 1 badanie spełniające kryteria niniejszego przeglądu, dotyczące stosowania lamotryginy u pacjentów opornych na leczenie (Pina-Garza 2008) w terapii padaczki w populacji dzieci do 2 roku życia. Początkowo pacjenci otrzymywali terapię wspomagającą z użyciem lamotryginy i w przypadku osiągnięcia min. 40% redukcji częstości występowania napadów częściowych w ostatnich 4 tyg. badania, przeprowadzono randomizację do trwającej kolejne 8 tyg. fazy podwójnie zaślepionej (grupa LAMO oraz PL). Mediana czasu do wystąpienia objawów nasilenia choroby, wskazujących na konieczność przerwania terapii w grupie lamotryginy (faza podwójnie zaślepiona) wyniosła 42 dni, natomiast w grupie placebo 22 dni (brak znamienych różnic, $p=0.059$).

Podsumowując, ocena skuteczności lamotryginy w populacji pacjentów pediatrycznych wskazuje na korzyści stosowania leku w postaci redukcji objawów częściowych u niemowlaków w wieku 1-24 mies.

Z danych przedstawionych przez FDA wynika, że działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie niemowląt były (obok działań występujących u kobiet ciężarnych, jak przenikanie leku do płodu i ekspozycja na lek w czasie ciąży) ubytek przegrody międzyprzedsionkowej oraz przegrody międzykomorowej (około 0.1%). W grupie wiekowej 10-19 lat jedynie u 0.1-0.3% pacjentów występowały: drgawki, agresja, zaburzenia psychoruchowe, stan padaczkowy oraz brak poprawy stanu zdrowia w związku ze stosowaniem leku.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji skórnych, zawrotów głowy, podwójnego/niewyraźne widzenia oraz bólu głowy (>10%).

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku lamotryginy należy obserwować przede wszystkim występowanie zmian skórnych, zaburzeń widzenia, bólu czy też zawrotów głowy oraz mieć na uwadze możliwość wystąpienia poważnych zmian nastroju (zachowania agresywne).

Lewetyracetam: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych oraz wtórnych oceniających efektywność kliniczną lewetyracetamu w leczeniu podtrzymującym napadów mioklonicznych u dzieci do 12 roku życia – monoterapia.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że leczenie zastosowanie lewetyracetamu najczęściej może wiązać się z występowaniem drgawek (łącznie do ukończenia 9 lat) nasilenia stanu chorobowego, zachowaniami agresywnymi czy też brakiem skuteczności. Częstość tych zdarzeń nie przekracza jednak 1% pacjentów pediatrycznych.

Wg CHPL u dzieci zwrócono uwagę, że u dzieci lek może być tolerowany inaczej niż u osób dorosłych czemu towarzyszą objawy takie jak: zmęczenie, osłabienie, wymioty, zmiany zachowania (pobudzenie, wahania nastroju, chwiejność emocjonalna, agresja), ospałość (często 3,9%). U niemowląt i dzieci w wieku poniżej 4 lat, częściej obserwowano: drażliwość i zaburzenia koordynacji ruchów.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie lewetyracetamu wiąże się z działaniami niepożądanymi ze strony układu pokarmowego oraz nerwowego.

Okskarbazepina: Zidentyfikowano jeden przegląd systematyczny Castillo 2000 odnoszący się do stosowania okskarbazepiny w populacji dzieci poniżej 6 roku życia. Wyniki uwzględnionych badań wskazują na skuteczność okskarbazepiny jako terapii wspomagającej u pacjentów z padaczką oporną na leczenie, zarówno u dzieci jak i dorosłych. Odnotowano is poprawę w redukcji częstości występowania napadów padaczkowych o 50% lub więcej, dla porównania okskarbazepiny względem placebo. Nie są dostępne dowody naukowe dla długiego okresu czasu.

Nie zidentyfikowano badań pierwotnych oceniających efektywność kliniczną okskarbazepiny w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 6 roku życia z adekwatną grupą kontrolną (terapia aktywna). Przedstawiono wyniki badania Pina-Garza 2005, gdzie porównywano dwie dawki okskarbazepiny oraz wyniki niekomparatywnego badania Gaily 1997 w oparciu o przegląd Mazurkiewicz-Betdzińska 2011. Włączone badanie pierwotne Pina-Garza 2005 dotyczące grup badawczych niskiej i wysokiej dawki okskarbazepiny (60 mg/kg/d vs 10mg/kg/d) i wskazuje, że wysoka dawka leku przynosi lepszy efekt terapeutyczny względem napadów częściowych wyrażony redukcją częstości napadów w czasie doby.

Niekomparatywne badanie (Gaily 1997) (terapia dodana u dzieci w wieku <7 roku życia; średnia 3,9 lat) uzyskano uwolnienie od napadów 27% dzieci z padaczką o ogniskowym początku, a u 36% uzyskano ponad 50% redukcję liczby napadów. Lek jest nie wykazywał skuteczności w przypadku padaczki z napadami pierwotnie uogólnionymi.

Zaobserwowane objawy niepożądane były istotnie związane ze stosowaniem okskarbazepiny: ataksja (OR=2,93; [95%CI] 1,72-4,99), zawroty głowy (OR=3,05; [95%CI] 1,99-4,67); zmęczenie (OR=1,80; [95%CI] 1,02-3,19), nudności (OR=2,88, [95% CI] 1,77-4,69), senność (OR=2,55, [95% CI] 1,84-3,55), podwójne widzenie (OR=4,32 [95% CI] 2,65-7,04).

Z danych udostępnionych przez FDA wynika, że działaniami niepożądanymi zgłaszanymi w grupie niemowląt w odsetku min. 0.6% był jedynie ubytek przegrody międzyprzedsionkowej (związany zapewne z ekspozycji w czasie ciąży matki). W grupie wiekowej 10-19 lat odnotowane działania niepożądane dotyczyły maksymalnie 0.3% pacjentów i były to głównie: drgawki, przejawy agresji oraz napady *petit mal*.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL najczęściej opisywane działania niepożądane w przypadku okskarbazepiny to: senność, bóle i zawroty głowy, podwójne widzenie, nudności, wymioty oraz zmęczenie, które występują u ponad 10% pacjentów. Należy mieć na uwadze, że zastosowanie okskarbazepiny może wywołać również groźne reakcje dermatologiczne (zespół Stevens-Johnsona, martwicę toksyczno-rozplywną naskórka - zespół Lyella, rumień wielopostaciowy), które mogą wymagać hospitalizacji stanowiąc zagrożenie dla życia i w bardzo rzadkich przypadkach prowadzić do zgonu.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w przypadku okskarbazepiny należy zwrócić uwagę głównie na występowanie zmian nastroju (zmęczenie, senność, agresja) oraz reakcje dermatologiczne.

Fenobarbital: Odnaleziono 5 przeglądów systematycznych (Cochrane), w których przeprowadzono analizę dostępnych badań z najwyższego poziomu wiarygodności.

Appleton 2008: Brak wyników dotyczących fenobarbitalu, do których można by się odnieść.

Booth 2004: nie wykazano różnic pomiędzy zastosowaniem fenobarbitalu a fenytoiny w kontroli napadów padaczkowych (redukcja częstości powyżej 50%). Brak wystarczających danych do oceny profilu bezpieczeństwa. Dostępne dowody naukowe nie wskazują wyraźnych korzyści ze stosowania żadnego z dostępnych AED.

Nolan 2013: Nie wykazano różnic pomiędzy zastosowaniem fenobarbitalu a fenytoiny w kontroli napadów padaczkowych. Leczenie z użyciem fenobarbitalu jest częściej przerywane niż fenytoiną, co może mieć związek z profilem działań niepożądanych. Podsumowując, korzyści zastosowania fenobarbitalu są zbliżone do fenytoiny, jednakże jego stosowanie może wiązać się z profilem AE, który nie jest preferowany przez pacjentów.

Offringa 2012: analiza fenobarbital vs placebo/brak leczenia wskazuje na i.s. skuteczność w redukcji napadów padaczkowych po 6 miesiącach (RR 0.60, 95% CI [0.42 - 0.84]), 12 miesiącach (RR 0.59, 95% CI [0.46 - 0.75]) miesięcy; oraz 24 miesiącach leczenia (RR 0.65, 95% CI [0.49 - 0.88]). Nie

potwierdzono skuteczności dla 18 oraz 72 mies. okresu obserwacji. U dzieci użycie fenobarbitalu wiązało się z 30% odsetkiem działań niepożądanych. Nie potwierdzono wyraźnych korzyści z doraźnego stosowania fenobarbitalu względem placebo oraz fenobarbitalu względem diazepamum stosowanego doodbytniczo.

Tudur Smith 2012: Nie wykazano znamienych różnic pomiędzy skutecznością terapii z użyciem karbamazepiny a fenobarbitem w czasie do wystąpienia remisji (12 mies.) lub też czasie do wystąpienia pierwszego napadu. Leczenie z użyciem fenobarbitalu jest istotnie częściej przerywane w związku z mniejszą tolerancją. Analiza subpopulacji wskazuje na pewną korzyść z użycia fenobarbitalu u pacjentów z napadami częściowymi, a karbamazepiny w napadach uogólnionych toniczno-klonicznych.

Działaniami zgłaszanymi w FDA były przede wszystkim: brak skuteczności leku, gorączka oraz wysypka z eozynofilią i objawami ogólnoustrojowymi. W grupie 10-19 lat odnotowano przypadki samobójstwa zakończone zgonem, nowotwór jajnika (komórek ziarnicznych) oraz stwardniające zapalenie otrzewnej. Należy mieć na uwadze, że odsetek zgłoszonych AE nie przekraczał 1%.

Zgodnie z CHPL u dzieci należy zwrócić szczególną uwagę na możliwość wystąpienia reakcji paradoksalnej – pobudzenia. Dane wskazują, że stosowanie fenobarbitalu może powodować AE związane z układem oddechowym (duszności), zmianą nastroju (depresja) oraz zmianami skórnymi (wysypka). Długotrwałe stosowanie leku może prowadzić do uzależnienia psychicznego i fizycznego.

Podsumowując, stosowanie fenobarbitalu może wiązać się z pewnymi korzyściami terapeutycznymi np. w przypadku ograniczenia nasilenia napadów padaczkowych. Względem innych terapii takich jak zastosowanie midazolamu lub fenytoiny, nie odnotowuje się wyraźnej korzyści z zastosowania fenobarbitalu, którego profil bezpieczeństwa nie zawsze jest dobrze tolerowany.

Tiagabina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań (pierwotnych, wtórnych) spełniających kryteria włączenia do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną tiagabiny w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 12 roku życia.

Zidentyfikowano jedną polską publikację naukową, gdzie opisano wstępne wyniki dotyczące stosowania tiagabiny u pacjentów lekoopornych, poniżej 12 roku życia - Wendorff 2000. Trzech z nich doświadczało napadów częściowych złożonych, jeden pacjent prostych. Tiagabina była dodana do leczenia z użyciem karbamazepiny lub walpronianu. Leczenie stałą dawką – 1 mg/kg/d trwał okres 5 miesięcy. U jednego pacjenta nastąpiła całkowita redukcja napadów, natomiast u 3 pozostałych częstość występowania napadów zmniejszyła się 2-4 razy. Nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do odstawienia leku. Leczenie z użyciem tiagabiny określono jako bezpieczne i skuteczne w analizowanej serii przypadków.

Z danych udostępnionych przez FDA wynika, że leczenie z użyciem tiagabiny do 1 roku życia może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych w postaci: zwiększenia poziomu kreatyny fosfokinazy, zespołu odstawienia leku czy sztywności mięśni. U pacjentów starszych (1-9 lat) występowały natomiast drgawki oraz zmiany w zachowaniu lub stanie psychicznym. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 0.2%.

W oparciu o CHPL podobnie jak w przypadku innych leków z tej grupy, należy zwrócić uwagę na możliwość występowania zmian nastroju, nowego typu napadów drgawkowych oraz zespołu odstawienia leku.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że w praktyce stosowanie tiagabiny charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa, jednakże należy pamiętać o ryzyku wystąpienia agresywnych zmian nastroju czy objawów ze strony OUN.

Topiramát: Zidentyfikowane 2 przeglądy systematyczne (Connock 2006, Hancock 2013). Wyniki dla przedmiotowej subpopulacji uwzględnione w przeglądzie wskazują, iż topiramát może stanowić przydatną opcję terapeutyczną w leczeniu zespołu Lenoxa-Gastauta jako terapia dodana. Odnotowano ok. 30% redukcję częstości występowania napadów padaczkowych oraz nie odnotowano działań niepożądanych prowadzących do rezygnacji z udziału w badaniu.

Zidentyfikowano również 3 badania pierwotne, oceniające efektywność kliniczną topiramatu w leczeniu lekoopornych napadów odogniskowych u dzieci do 12 roku życia. W badaniu Elterman 1999 wzięli udział pacjenci pediatryczni do 16 roku życia. Dawkę terapeutyczną stanowiło 6 mg/kg/d.

Grupę kontrolną stanowiła terapia z użyciem placebo, a okres obserwacji wynosił jedynie 4 miesiące. U pacjentów występowały napady o charakterze ogniskowym. Profil działań niepożądanych nie został wyraźnie określony. W grupie topiramatu na 41 pacjentów przyjmujących terapię nie odnotowano, by wystąpienie AE stanowił powód rezygnacji z dalszego udziału. U 33,2% pacjentów odnotowano redukcje mediany napadów w przypadającą na miesiąc i korzyść ta była istotna względem grupy placebo. U 39% pacjentów odnotowano również poprawę nasilenia choroby ocenioną jako redukcję o 50% lub więcej napadów, a u 17% redukcje objawów o ponad 75%. Terapię topiramatem określono jako korzystną i bezpieczną w analizowanej grupie wiekowej.

W zidentyfikowanych badaniach bez grupy kontrolnej - Grosso 2005 oraz Yeung 2000 oceniano wpływ terapii na pacjentów do 16 o 18 roku życia. Chorzy byli oporni na dotychczas stosowane terapie lekowe.

W retrospektywnym badaniu Yeung 2000, mediana okresu obserwacji wyniosła 9 miesięcy. Spośród 34 analizowanych pacjentów, u 20 zaobserwowano redukcje częstości napadów o 50% lub więcej, a u dwóch kolejnych zaprzestanie występowania napadów padaczkowych. Maksymalna dawka terapeutyczna wynosiła 13 mg/kg/d. Poprawa stanu zdrowia była obserwowana niezależnie od typu napadów. Działania niepożądane zaobserwowano u 9 pacjentów. Dotyczyły one występowania ograniczenia apetytu, zmian w zachowaniu, występowania senności. Generalnie terapię określono jako dobrze tolerowaną.

W badaniu Grosso 2005 obserwowano 277 pacjentów, w wieku do lat 16 w długim okresie czasu. Leczenie topiramatem stanowiło terapię dodaną. Średni czas obserwacji wyniósł 27,5 miesiąca. U 4% chorych odnotowano zaprzestanie występowania napadów padaczkowych, natomiast u ponad połowy (56%) nastąpiła redukcja częstości napadów o 50% lub więcej. Działania niepożądane odnotowano u ponad połowy chorych, jednakże miały one charakter umiarkowany (utrata masy ciała, hipertermia, senność, nerwowość) i w większości ustępowały po zmniejszeniu dawki leku.

Dane zebrane przez FDA wskazują, że leczenie z użyciem topiramatu w 1 roku życia może wiązać się z występowaniem objawów niepożądanych w postaci: rhabdomyolizy, potnicy oraz błędnego przepisanie leku. U dzieci w wieku 1-9 lat występowały najczęściej drgawki, brak skuteczności leku, allodynia oraz stan padaczkowy. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 0.3%.

Wg CHPL u dzieci zwrócono uwagę na przyjmowanie wystarczającej ilości płynów (zmniejszenie ryzyka kamicy nerkowej) oraz unikanie przegrzania organizmu, co może powodować występowanie AE. Przewlekła kwasica metaboliczna u dzieci może spowodować osteomalację (krzywicę) i zmniejszyć tempo wzrostu. Zdarzenia związane z samobójstwem obserwowano niezbyt często.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z w/w źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie topiramatu u dzieci powinno wiązać się z kontrolą przyjmowania odpowiedniej ilości płynów i unikania przegrzania organizmu.

Karbamazepina: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano badań pierwotnych spełniających kryteriów włączenia do przeglądu, oceniających efektywność kliniczną karbamazepiny w zapobieganiu napadom padaczkowym w bezobjawowych przerzutach do kory ruchowej mózgu oraz stosowanej w stanie po epizodzie padaczkowym indukowanym przerzutami w obrębie ośrodkowego układu nerwowego

Nie zidentyfikowano także żadnych analiz ekonomicznych bazujących na przeglądzie systematycznym. Nie odnaleziono badań pierwotnych dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Dane udostępnione przez FDA wskazują, że zastosowanie karbamazepiny może wiązać się z występowaniem drgawek, interakcjami z innymi lekami, gorączką, wysypką z objawami ogólnoustrojowymi. W przypadku około 1% pacjentów istnieje ryzyko zakończonej zgonem próby samobójczej. Częstość wymienionych zdarzeń nie przekracza 2% pacjentów (wyjątek występowanie drgawek 2,15%).

Zgodnie z CHPL stosowanie karbamazepiny wiąże się z ryzykiem wielu działań niepożądanych, m.in. wywołujących zawroty i bóle głowy, problemy z prawidłowym widzeniem, zmęczenie, zaburzenia ze strony układu pokarmowego czy też zmiany nastroju.

Dane dotyczące bezpieczeństwa pochodzące z ww. źródeł (FDA, CHPL) wskazują, że stosowanie karbamazepiny wiąże się występowaniem działań niepożądanych, które zazwyczaj ustępują w ciągu kilku dni, samoistnie albo po krótkotrwałym zmniejszeniu dawki.

Klonazepam: W procesie wyszukiwania nie zidentyfikowano żadnych badań (pierwotnych, wtórnych) oceniających efektywność kliniczną klonazepamu u dzieci do 1 roku życia. Nie odnaleziono badań dotyczących bezpieczeństwa stosowania.

Z danych uwzględnionych przez FDA wynika, że zgłaszanymi działaniami niepożądanymi związanymi ze stosowaniem klonazepamu były: objawy związane z ekspozycją na lek w ciąży oraz zespół odstawienia leku u noworodków. Należy mieć na uwadze, że są to objawy związane ze stosowaniem leku przez kobiety w ciąży, a nie stosowania leku u samych noworodków oraz, że ich odsetek był minimalny i nie przekraczał 0.05%.

Zgodnie z danymi zamieszczonymi w CHPL, u niemowlaków i małych dzieci zwrócono uwagę, na możliwe nadmierne wydzielanie śliny i wydzielin w drogach oddechowych i konieczność kontroli drożności dróg oddechowych.

Diazepam: Analizie poddano dwa przeglądy systematyczne: Offringa 2012 oraz Appleton 2008. W procesie (nieuwzględnione w analizowanych przeglądach systematycznych) oceniające efektywność kliniczną diazepamem we wskazaniu leczenia doraźnych drgawek i napadów padaczkowych u dzieci (również w grupie poniżej 14 mies. życia).

Wyniki przeglądu Offringa 2012 wskazują, iż diazepam stosowany doodbytniczo vs brak leczenia/placebo prowadził do istotnego statystycznie zmniejszenia częstości drgawek w okresie 6 miesięcy (RR 0,60, [95% CI] 0,41-0,86), 12 miesięcy (RR 0,65, [95%CI] 0,49- 0,87); 18 miesięcy (RR 0,2, [95%CI] 0,1-0,39); 36 miesięcy (RR 0,36, [95%CI]: 0,18-0,71), bez znamiennej relacji statystycznej po 24 miesięcznym okresie obserwacji. W grupie benzodiazepin działania niepożądane dotyczyły ogółem do 36% pacjentów. W badaniu Daugbjerg 1990 (włączonym do przeglądu), u 47% (42/169) pacjentów odnotowano występowanie następujących działań niepożądanych: sedacja 33 (37%), ataksja 42 (47%), hiperkineza 21 (24%), biegunka, parcie na stolec 1 (1%), depresja 1(1%), w badaniu Pavlidou 2006: łagodne i przemijające - senność i drażliwość; w badaniu Knudsen 1985a - brak poważnych działań niepożądanych, łagodne przemijające: 36% uspokojenie, 15% euforia, 8% ataksja, 2% agresja. Odnotowano brak istotnych korzyści pomiędzy doraźnie stosowanym doodbytniczo diazepamem a fenobarbitem, jak również diazepamem w porównaniu z kwasem walproinowym.

Ocena skuteczności w badaniu Lee 1986 była przedstawiona w ograniczony sposób. Można jedynie wskazać, że w grupie kwasu walproinowego nawrót napadów drgawkowych nastąpił u 25% (13 z 50 pacjentów), natomiast wśród pacjentów, u których zastosowano diazepam u 20% (9 spośród 44 chorych). Różnice pomiędzy grupami nie były znamienne statystycznie. Nie przedstawiono danych dotyczących bezpieczeństwa dla analizowanego wskazania.

Z danych FDA wynika, że AE zgłaszanymi najczęściej są objawy ze strony układu wzrokowego (oczopląs i zmniejszenie ostrości widzenia) oraz opóźnienie rozwoju dziecka. Należy mieć na uwadze, iż odsetek zgłoszonych działań nie przekraczał 0.2%.

W oparciu o CHPL działania niepożądane są zazwyczaj łagodne i występują rzadko. U niemowląt (do 6 mies. życia) stosowanie diazepamem dopuszcza się w stanach zagrażających życiu. U dzieci mogą wystąpić reakcje paradoksalne, które prowadzą do zaprzestania podawania leku.

Wpływ na budżet płatnika publicznego i szacowana populacja

Celem analizy było przedstawienie oszacowania wielkości populacji docelowej oraz szacunkowych rocznych kosztów finansowania ocenianych substancji czynnych (wybrane leki stosowane w padaczce) (Obwieszczenia Ministra Zdrowia z dnia 22 lutego 2013 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 marca 2013 roku). Szacunkowe roczne koszty finansowania ocenianych substancji dla łącznej populacji docelowej wynoszą 66 794 825 PLN (35 454 262 PLN – 87 525 225 PLN). Największe koszty są ponoszone na substancje czynne topiramatum oraz phenobarbitalum stosowane odpowiednio w lekoopornych napadach padaczkowych u dzieci do 12 roku życia oraz padaczce u dzieci.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Padaczka u dzieci

Zidentyfikowanych 5 rekomendacji klinicznych dotyczących leczenia farmakologicznego w populacji pediatrycznej NICE 2012, ILAE 2013, AAN 2004, WHO 2009, SIGN 2004.

Etosuksymid – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną w leczeniu pacjentów pediatrycznych, u których występują napady nieświadomości. (ILEA 2013, NICE 2012).

Gabapentyna – pozytywna z ograniczeniami - stanowi praktykę kliniczną, nie jest jednak preferowaną opcją terapeutyczną w żadnym z typów napadów padaczkowych (ILEA 2013, NICE 2012). Lamotrygina, gabapentyna, topiramát, tiagabina i okskarbazepina są skuteczne jako terapie dodane w leczeniu napadów ogniskowych (SIGN 2005)

Okskarbazepina – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną i jest często wymienianą opcją terapeutyczną m.in. w przypadku napadów ogniskowych (ILEA 2013, NICE 2012, SIGN 2005, AAN 2004).

Fenobarbital – pozytywna z ograniczeniami- stanowi praktykę kliniczną jednakże nie jest preferowaną opcją terapeutyczną u dzieci. Jego stosowanie może wiązać się z profilem działań niepożądanych, który nie jest preferowany przez pacjentów. Niemniej jednak, jest lekiem I rzutu w napadach padaczkowych noworodków - skuteczny w leczeniu doraźnym drgawek. (ILEA 2013, WHO 2009)

Lamotrygina – pozytywna - stanowi praktykę kliniczną i jest często wymieniana, jako terapia I rzutu np. w przypadku napadów uogólnionych toniczno- klonicznych. (ILEA 2013, NICE 2012, SIGN 2005, AAN 2004).

Lewetyracetam – pozytywna - w praktyce klinicznej lewetyracetam jest stosowaną opcją terapeutyczną m.in. w przypadku występowania napadów ogniskowych czy napadów mioklonicznych (ILEA 2013, NICE 2012).

Tiagabina – pozytywna z ograniczeniami - nie jest preferowaną opcją terapeutyczną. Częściową skuteczność potwierdzono w terapii dodanej w leczeniu napadów ogniskowych (SIGN 2004)

Topiramát – pozytywna z ograniczeniami - stanowi praktykę kliniczną (w dalszych liniach leczenia) i jest postrzegany, jako terapia skuteczna i bezpieczna. (ILEA 2013, NICE 2012)

Diazepam – pozytywna z ograniczeniami – w postaci doodbytniczej i dożylniej jest lekiem skutecznym w leczeniu nagłych napadów padaczkowych u dzieci (SIGN 2005).

Klonazepam – pozytywna z ograniczeniami - jest jednym z leków stosowanych w praktyce klinicznej. Nie jest wymieniany jak lek pierwszego wyboru. Lek rekomendowany w leczeniu wspomagającym , po nieskutecznym leczeniu innymi lekami przeciw padaczkowymi (ILAE 2013, SIGN 2004)

Napady padaczkowe związane z występowaniem przerzutów

Karbamazepina, lamotrygina - w chwili obecnej dowody naukowe są zbyt ograniczone, aby możliwe było przygotowanie rzetelnych rekomendacji klinicznych odnośnie stosowania AED w leczeniu oraz zapobieganiu napadom padaczkowym u pacjentów z przerzutami w obrębie OUN. Niektórzy klinicyści wskazują, że w pewnym zakresie można odnosić się do wytycznych odnośnie leczenia napadów ogniskowych.

W pracach poglądowych opartych na przeglądzie literatury oraz doświadczeniu praktyki klinicznej , wśród terapii stosowanych wśród pacjentów z chorobą nowotworową w obrębie OUN wymienia się przede wszystkim lamotryginę (I lub II rzut) oraz lewetyracetam (I lub II rzut). Pojawiają się również informacje o użyciu gabapentyny, okskarbazepiny, pregabaliny, topiramatu, zonisamidu, kwas walproinowego (I rzut) oraz karbamazepiny (II rzut). [Maschio 2011]

W populacji pediatrycznej stosuje się w I rzucie m.in. okskarbazepinę, lewetyracetam (szczególnie w przypadku towarzyszącej chemio lub radioterapii) oraz lamotryginę. Leczenie z użyciem starszych leków (kwasu walproinowego, fenytoiny, fenobarbitalu) częściej prowadzi do konieczności zmiany leku. [Sogawa 2009]

Nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania przedmiotowych substancji czynnych we wnioskowanych wskazaniach pozarejestacyjnych.

Dodatkowe uwagi Rady

Brak uwag.

Biorąc pod uwagę powyższe argumenty, Rada Przejrzystości przedstawia opinię jak na wstępie.

.....
Przewodniczący Rady Przejrzystości
prof. Tomasz Pasierski

Tryb wydania stanowiska

Opinię wydano na podstawie art. 31s ust. 6 p. 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r. Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.) w związku ze zleceniem MZ na podstawie art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2011 nr 122 poz. 696 z późn. zm.). z uwzględnieniem opracowania Agencji Oceny Technologii Medycznych AOTM-RK-434-5/2013, Leki stosowane w padaczkę: etosuksymid, gabapentyna, lamotrygina, okskarbazepina, tiagabina, topiramát, lewetyracetam, karbamzepina, fenobarbital, klonazepam, diazepam w wybranych wskazaniach pozarejestacyjnych., Warszawa, listopad 2013 r.

Inne wykorzystane źródła danych, oprócz wskazanych w ww. raporcie:

1. Nie dotyczy.