SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamictal 25 mg tablety
Lamictal 50 mg tablety
Lamictal 100 mg tablety

Lamictal 5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lamictal tablety

Jedna tableta přípravku Lamictal 25 mg obsahuje 25 mg lamotriginu.
Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 23,5 mg laktózy.

Jedna tableta přípravku Lamictal 50 mg obsahuje 50 mg lamotriginu.
Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 46,9 mg laktózy.

Jedna tableta přípravku Lamictal 100 mg obsahuje 100 mg lamotriginu.
Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 93,9 mg laktózy.

Lamictal žvýkací/dispergovatelné tablety

Jedna žvýkací/dispergovatelná tableta přípravku Lamictal 5 mg obsahuje 5 mg lamotriginu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta
Žvýkací/dispergovatelná tableta

25 mg tablety:
Bledě žlutohnědé supereliptické, multifasetové tablety o průměru 6,0 mm, označené „GSEC7“ na jedné straně a „25“ na druhé straně.

50 mg tablety:
Bledě žlutohnědé supereliptické, multifasetové tablety o průměru 7,4 mm, označené „GSEE1“ na jedné straně a „50“ na druhé straně.

100 mg tablety:
Bledě žlutohnědé supereliptické, multifasetové tablety o průměru 9,4 mm, označené „GSEE5“ na jedné straně a „100“ na druhé straně.

5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
Bílé až téměř bílé bikonvexní tablety protáhlého tvaru (širší strana 8,0 mm, užší strana 4,0 mm) s vůní po černém rybízu, označené „GSCL2“ na jedné straně a „5“ na druhé straně. Tablety mohou být slabě mramorované.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Dospělí a dospívající od 13 let
- Přídatná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů.
- Záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem. Lamictal se podává jako přídatná léčba, ale u Lennox-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptickým lékem (AED).

Děti a dospívající od 2 do 12 let
- Přídatná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem.
- Monoterapie u záchvatů typických absencí.

Bipolární porucha

Dospělí od 18 let
- Prevence depresivních epizod u pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří mají převážně depresivní epizody (viz bod 5.1).

Lamictal není indikován k akutní léčbě epizod mánie nebo deprese.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Tablety přípravku Lamictal se mají polykat celé a neměly by se žvýkat nebo drtit.

Žvýkací/dispergovatelné tablety přípravku Lamictal se mohou žvýkat, rozpouštět v malém objemu vody (alespoň v množství dostačujícím k ponoření celé tablety), nebo se mohou polykat celé a zapíjet malým množstvím vody. Nepodávejte částečná množství žvýkací/dispergovatelné tablety.

Přípravek Lamictal v lékové formě žvýkací/dispergovatelná tableta není v ČR registrován o síle vyšší než 5 mg. Na trhu jsou k dispozici léčivé přípravky s obsahem lamotriginu o vyšších silách v lékové formě tableta.

Jestliže se vypočítaná dávka lamotriginu (např. k léčbě dětí s epilepsií nebo pacientů s hepatální dysfunkcí) nerovná určitému počtu celých tablet, má se podávat dávka zaokrouhlená na nejbližší nižší počet celých tablet.

Znovuzahájení léčby

Při znovuzahájení léčby u pacientů, kteří z jakéhokoliv důvodu přestali užívat Lamictal, by měl předepisující lékař posoudit potřebu zvyšování dávky až po dávku udržovací, protože s vysokými úvodními dávkami a s překročením doporučeného postupného zvyšování dávek lamotriginu je spojeno riziko závažné vyrážky (viz bod 4.4). Čím delší je časový interval od poslední dávky, tím opatrněji by mělo probíhat zvyšování dávek k dávce udržovací. Pokud je interval od ukončení podávání lamotriginu delší než pět poločasů (viz bod 5.2), měla by být dávka přípravku Lamictal zvyšována na udržovací dávku podle příslušného schématu.

Jestliže očekávaný přínos léčby jasně nepřeváží možné riziko, doporučuje se, aby Lamictal nebyl znovu podáván pacientům, kterým byla léčba ukončena z důvodu vyrážky spojené s léčbou lamotriginem.

Epilepsie

Doporučená stupňující se dávka a udržovací dávky pro dospělé a dospívající od 13 let (tabulka 1) a pro děti a dospívající od 2 do 12 let (tabulka 2) jsou uvedeny níže. V důsledku rizika vzniku vyrážky by neměla být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

Pokud jsou souběžné AED vysazeny, nebo jiné AED/léčivé přípravky dodány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, je třeba zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

Tabulka 1: Dospělí a dospívající od 13 let – doporučený léčebný režim u epilepsie

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie:	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 500 mg.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu.	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 25 až 50 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 – 400 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 700 mg.
Přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):			

Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci.	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			

*Tabulka 2: Děti a dospívající ve věku od 2 do 12 let – doporučený léčebný režim u epilepsie (vyjádřený jako celkové denní dávky v mg/kg tělesné hmotnosti/den)***

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie u záchvatů typických absencí	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1 – 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu.	0,15 mg/kg/den* (jednou denně)	0,3 mg/kg/den (jednou denně)	1 – 5 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,3 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	0,6 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1,2 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	5 – 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 1,2 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 400 mg/den.
Přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými	0,3 mg/kg/den	0,6 mg/kg/den	1 – 10 mg/kg/den

přípravky, které výrazně neinhibují nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci.	(jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	(jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	(jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			
*POZNÁMKA: Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívající valproát mezi 2,5 až 5 mg, může být přípravek Lamictal 5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety užíván obden po dobu prvních dvou týdnů. Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát nižší než 2,5 mg, přípravek Lamictal žvýkací/dispergovatelné tablety se nemá podávat. NEPODÁVEJTE částečná množství žvýkací/dispergovatelné tablety.			

**Pokud nelze vypočtené dávky lamotriginu dosáhnout pomocí celých tablet, dávka má být zaokrouhlena dolů na nejbližší celou tabletu.

Aby se u dětí zajistily přesné terapeutické dávky, je nutné průběžně sledovat tělesnou hmotnost a při její změně revidovat dávkování. Je pravděpodobné, že pacienti ve věku dvou až šesti let budou potřebovat udržovací dávky na horní hranici doporučeného dávkového rozmezí.

Je-li při přídatné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání antiepileptik může být ukončeno a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem Lamictal.

Děti ve věku do 2 let
Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídatné léčby epilepsie s parciálními záchvaty dětem ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4). Nejsou žádná data o podávání u dětí do 1 měsíce. Lamictal se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto přípravek podat, viz body 4.4, 5.1 a 5.2.

Bipolární porucha

Doporučené zvyšování dávek a udržovací dávky u dospělých pacientů od 18 let jsou uvedeny níže v tabulkách. Přechodný režim zahrnuje zvyšování dávek lamotriginu k udržovací stabilizující dávce za více než šest týdnů (viz tabulka 3), po které jiné psychotropní přípravky a/nebo antiepileptika mohou být vysazeny, je-li to z klinického hlediska indikováno (viz tabulka 4). Úprava dávky následující po přidání dalších psychotropních přípravků a/nebo antiepileptik je rovněž uvedena níže (viz tabulka 5). Vzhledem k riziku výskytu vyrážky by neměla být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

Tabulka 3: Dospělí od 18 let - doporučené zvyšování dávek až po udržovací celkovou denní stabilizující dávku při léčbě bipolární poruchy

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Stabilizující dávka (6. týden)*
Monoterapie s lamotriginem, NEBO přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci.	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den – obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) V klinických studiích byly užívány dávky v rozmezí 100 až 400 mg/den.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5)**:**				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na jinou podpůrnou léčbu.	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den - obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) Maximální denní dávka 200 mg může být podána v závislosti na klinické odpovědi.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	V 6. týdnu 300 mg/den a je-li potřeba, dávka se zvýší v 7. týdnu na obvyklou cílovou dávku 400 mg/den k dosažení optimální odpovědi (rozdělené ve dvou dílčích dávkách).
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), má být použito zvyšování dávkování lamotriginu doporučené pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

*Cílová stabilizující dávka se mění v závislosti na klinické odpovědi.

Tabulka 4: Dospělí od 18 let - udržovací stabilizující celková denní dávka u bipolární poruchy po vysazení souběžné léčby

Jakmile je dosažena cílová udržovací stabilizující denní dávka, ostatní přípravky mohou být vysazeny, jak je ukázáno níže.

<table>
<tr><td>Léčebný režim</td><td>Současná stabilizující dávka lamotriginu (před vysazením)</td><td>1. týden (začátek vysazování léčby)</td><td>2. týden</td><td>3. týden (a další)*</td></tr>
<tr><td colspan="5">Vysazování léčby valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizující dávka, nepřekračuje se zvýšení o více než 100 mg/týden.</td><td>100 mg/den</td><td>200 mg/den</td><td colspan="2">Udržovat tuto dávku (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách).</td></tr>
<tr><td>200 mg/den</td><td>300 mg/den</td><td>400 mg/den</td><td>Udržovat tuto dávku (400 mg/den)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Vysazování induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Tento dávkovací režim má být použit při vysazení následujících přípravků:

fenytoinu
karbamazepinu
fenobarbitalu
primidonu
rifampicinu
lopinaviru/ritonaviru.</td><td>400 mg/den</td><td>400 mg/den</td><td>300 mg/den</td><td>200 mg/den</td></tr>
<tr><td>300 mg/den</td><td>300 mg/den</td><td>225 mg/den</td><td>150 mg/den</td></tr>
<tr><td>200 mg/den</td><td>200 mg/den</td><td>150 mg/den</td><td>100 mg/den</td></tr>
<tr><td colspan="5">Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují lamotriginovou glukuronidaci (viz bod 4.5):</td></tr>
<tr><td>Tento dávkovací režim má být použit při vysazení přípravků, které výrazně neinhibují ani neindukují lamotriginovou glukuronidaci.</td><td colspan="4">Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky
(dávka 200 mg/den rozdělená ve dvou dílčích dávkách),
(dávkovací rozmezí 100 – 400 mg/den).</td></tr>
<tr><td colspan="5">U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), je doporučený režim léčby lamotriginem tento: zpočátku udržovat stávající dávku a léčbu lamotriginem upravovat v závislosti na klinické odpovědi.</td></tr>
</table>

*Je-li třeba, může být dávka zvýšena až na 400 mg/den.

Tabulka 5: Dospělí od 18 let – nastavení denní dávky lamotriginu po přidání jiných přípravků u bipolární poruchy:

S nastavením denní dávky lamotriginu při přidání jiných přípravků nejsou klinické zkušenosti. Nicméně, na základě interakčních studií s jinými přípravky, byla vytvořena následující doporučení:

<table>
<tr><td>Léčebný režim</td><td>Současná stabilizující dávka lamotriginu (před nasazením přídatné léčby)</td><td>1. týden (začátek s přídatnou léčbou)</td><td>2. týden</td><td>3. týden a další</td></tr>
<tr><td colspan="5">Přidání valproátu (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu.</td><td>200 mg/den</td><td>100 mg/den</td><td colspan="2">Udržovat tuto dávku (100 mg/den).</td></tr>
<tr><td>300 mg/den</td><td>150 mg/den</td><td colspan="2">Udržovat tuto dávku (150 mg/den).</td></tr>
<tr><td>400 mg/den</td><td>200 mg/den</td><td colspan="2">Udržovat tuto dávku (200 mg/den).</td></tr>
<tr><td colspan="5">Přidání induktorů lamotriginové glukuronidace pacientům NEužívajícím valproát (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Tento dávkovací režim má být použit, při přidání následujících přípravků bez valproátu:

fenytoinu
karbamazepinu
fenobarbitalu
primidonu
rifampicinu
lopinaviru/ritonaviru</td><td>200 mg/den</td><td>200 mg/den</td><td>300 mg/den</td><td>400 mg/den</td></tr>
<tr><td>150 mg/den</td><td>150 mg/den</td><td>225 mg/den</td><td>300 mg/den</td></tr>
<tr><td>100 mg/den</td><td>100 mg/den</td><td>150 mg/den</td><td>200 mg/den</td></tr>
<tr><td colspan="5">Přidání přípravků BEZ signifikantní inhibice nebo indukce lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):</td></tr>
<tr><td>Tento dávkovací režim má být použit, při přidání jiných přípravků bez signifikantní inhibice nebo indukce lamotriginové glukuronidace.</td><td colspan="4">Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den; dávkovací rozmezí 100 – 400 mg/den).</td></tr>
<tr><td colspan="5">U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim lamotriginu doporučený pro kombinaci s valproátem.</td></tr>
</table>

Ukončení podávání lamotriginu pacientům s bipolární poruchou

Při náhlém vysazení lamotriginu se v klinických studiích v porovnání s placebem neprokázalo zvýšení incidence, závažnosti ani typu nežádoucích účinků. Proto pacienti mohou ukončit léčbu přípravkem Lamictal bez postupného snižování dávek.

Děti a dospívající do 18 let
Přípravek Lamictal se nedoporučuje podávat dětem do 18 let, protože randomizovaná vyřazovací studie nedemonstrovala významnou účinnost a ukázala zvýšené hlášení suicidality (viz body 4.4 a 5.1).

Obecná doporučení pro dávkování přípravku Lamictal u zvláštních skupin pacientů

Ženy užívající hormonální antikoncepci
U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance lamotriginu vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu. Po titraci může být potřeba vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi. V průběhu týdne bez medikace („týden bez tablet“) bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení hladiny lamotriginu. Není možné vyloučit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s dávkou, proto by se mělo zvažovat užívání antikoncepce, jejíž režim nezahrnuje týden bez medikace, jako léčba první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

Začátek užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace
Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu zvýšit až na dvojnásobek (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se od doby zahájení podávání hormonální antikoncepce dávka lamotriginu zvýšila každý týden o 50 až 100 mg/den, podle individuální klinické odpovědi. Zvýšení dávky by nemělo překročit toto rozmezí, pokud klinická odpověď nepodpoří výraznější zvýšení. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před zahájením a po zahájení užívání hormonální antikoncepce mohou být brána jako potvrzení, že je původní koncentrace lamotriginu udržována. Je-li to nutné, dávka by měla být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejichž režim zahrnuje jeden týden bez medikace („týden bez tablet“), by monitorování plazmatické hladiny lamotriginu mělo být provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto by jako lék první volby měla být zvažována antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

Ukončení užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace
Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu snížit až o 50 % (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se postupné snižování denní dávky lamotriginu o 50 – 100 mg každý týden (rychlostí nepřesahující 25 % celkové denní dávky týdně) během třítýdenního období, jestliže klinická odpověď nenaznačuje jinak. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před ukončením a po ukončení užívání hormonální antikoncepce může být bráno jako potvrzení udržení původní koncentrace lamotriginu. Ženám, které si přejí ukončit užívání hormonální antikoncepce zahrnující jeden týden bez léčby („týden bez tablet“), by mělo být provedeno monitorování plazmatické hladiny lamotriginu během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzorky pro posouzení hladin lamotriginu po trvalém ukončení užívání antikoncepčních tablet by neměly být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci
Zvyšování dávky by mělo sledovat normální doporučené dávkování popsané v tabulkách.

Zahájení a ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a UŽÍVAJÍ induktory lamotriginové glukuronidace
Přizpůsobení doporučené udržovací dávky lamotriginu nemusí být potřebné.

Užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími estrogen
Jiné terapie obsahující estrogen, jako například hormonální substituční terapie (HST), mohou ovlivnit účinnost lamotriginu. Proto je možné zavést pečlivé klinické sledování účinnosti lamotriginu, včetně měření koncentrací lamotriginu, aby bylo možné posoudit potřebu případné úpravy dávkování, pokud je to považováno za vhodné (viz bod 4.4).

Užívání s atazanavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě atazanavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu.
U pacientů, kteří již dostávají udržovací dávky lamotriginu a neužívají induktory glukuronidizace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává atazanavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se atazanavir/ritonavir vysazuje. Před zahájením/ukončením a v průběhu 2 týdnů po zahájení nebo ukončení léčby atazanavirem/ritonavirem je třeba provádět kontroly hladiny lamotriginu v plazmě, aby bylo možné sledovat, zda není nutné dávku lamotriginu upravit (viz bod 4.5).

Užívání s lopinavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě lopinavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu.
U pacientů, kteří již dostávají udržovací dávky lamotriginu a neužívají induktory glukuronidizace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává lopinavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se lopinavir/ritonavir vysazuje. Před zahájením/ukončením a v průběhu 2 týdnů po zahájení nebo ukončení léčby lopinavirem/ritonavirem je třeba provádět kontroly hladiny lamotriginu v plazmě, aby bylo možné sledovat, zda není nutné dávku lamotriginu upravit (viz bod 4.5).

Starší pacienti (nad 65 let)

Těmto pacientům není zapotřebí upravovat doporučené dávkování. Farmakokinetika lamotriginu není v této věkové skupině významně odlišná od farmakokinetiky mladších dospělých (viz bod 5.2).

Porucha funkce ledvin

Při podávání přípravku Lamictal pacientům s renálním selháním je třeba zvýšená obezřetnost.
U pacientů s terminálním stádiem renálního selhání se úvodní dávky lamotriginu mají řídit průvodní medikací. Snížení udržovací dávky je zapotřebí u pacientů s výraznou poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

Obecně mají být úvodní, postupně zvyšované i udržovací dávky sníženy u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater (stupně B podle Child-Pughovy klasifikace) přibližně o 50 % a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (stupně C podle Child-Pughovy klasifikace) přibližně o 75 %. Zvyšované a udržovací dávky mají být upraveny podle klinické odezvy (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kožní vyrážka

Byly hlášeny nežádoucí kožní reakce, jež se obvykle vyskytly v průběhu prvních osmi týdnů po zahájení terapie lamotriginem. Ve většině případů šlo o mírné a samovolně odeznívající exantémy, byly však hlášeny také závažné kožní reakce vyžadující hospitalizaci a ukončení podávání lamotriginu. Tyto reakce zahrnují potenciálně život ohrožující vyrážky, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), také známá jako syndrom přecitlivělosti (HSS) (viz bod 4.8).

Incidence závažných kožních reakcí při užívání doporučených dávek lamotriginu u dospělých s epilepsií ve studiích byla přibližně 1:500. Přibližně polovina z těchto případů byla hlášena jako Stevensův-Johnsonův syndrom (1 z 1 000 pacientů). V klinických studiích u pacientů s bipolární poruchou se závažná kožní reakce vyskytne přibližně u 1 z 1 000 pacientů.

U dětí je riziko závažných kožních reakcí vyšší než u dospělých. Dostupná data z několika studií naznačují, že incidence kožních reakcí vyžadujících hospitalizaci je u dětí 1:300 až 1:100. Výskyt exantému u dětí může být zpočátku mylně interpretován jako exantém infekčního původu, a proto je zapotřebí, aby u dětí, u kterých se během prvních osmi týdnů terapie lamotriginem vyvinou kožní erupce s horečkou, lékaři pomýšleli na možnost nežádoucí reakce na léčivo.

Dále se zdá, že celkové riziko exantému silně souvisí:

- s vysokými iniciálními dávkami lamotriginu a s překročením doporučené eskalace jeho dávkování (viz bod 4.2);
- se současnou aplikací valproátu (viz bod 4.2).

Rovněž se doporučuje opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo kožní vyrážky po jiných antiepilepticích, jelikož četnost nezávažných kožních vyrážek při léčbě lamotriginem byla u těchto pacientů přibližně trojnásobná než u pacientů bez této anamnézy.

Bylo prokázáno, že alela HLA-B*1502 u jedinců asijského (především čínského (národnost Han) a thajského) původu je spojena s rizikem vzniku SJS/TEN při léčbě lamotriginem. Pokud je známo, že tito pacienti jsou pozitivní na HLA-B*1502, použití lamotriginu je třeba pečlivě zvážit.

Všechny pacienty (děti, dospívající i dospělé), u kterých se vyvine exantém, je nutno neprodleně vyšetřit a okamžitě u nich zastavit aplikaci přípravku Lamictal, dokud není zcela jasné, že exantém nesouvisí s tímto léčivem. Doporučuje se, aby Lamictal nebyl opět podán pacientům, kterým bylo ukončeno podávání lamotriginu z důvodu výskytu vyrážky vzniklé při léčbě lamotriginem, pokud případný přínos jasně nepřevyšuje možné riziko. Pokud dojde po užití lamotriginu u pacienta k rozvoji SJS, TEN nebo DRESS, lamotrigin nesmí být u tohoto pacienta nikdy znovu nasazen.

Byl hlášen také exantém jako součást DRESS; rovněž známým jako syndrom přecitlivělosti. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, faciální edém, abnormality krve, jater, ledvin a aseptickou meningitidu (viz bod 4.8). Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevného exantému. Vzniknou-li tyto příznaky a symptomy, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jinou jejich příčinu, má se zastavit podávání přípravku Lamictal.

Aseptická meningitida byla ve většině případů po vysazení léku reverzibilní, ale v mnoha případech se při opakované expozici lamotriginu znovu objevila. Opakovaná expozice vedla k rychlému návratu příznaků, které byly často závažnější. Pacientům, kteří ukončili léčbu z důvodu aseptické meningitidy související s předchozí léčbou lamotriginem, by se lamotrigin již neměl znovu podávat.

Rovněž byly hlášeny fotosenzitivní reakce spojené s užíváním lamotriginu (viz bod 4.8). V několika případech k této reakci došlo při vysoké dávce (400 mg či vyšší), po zvýšení dávky nebo rychlé titraci směrem nahoru. Pokud je podezření na fotosenzitivitu spojenou s lamotriginem u pacienta vykazujícího známky fotosenzitivity (jako je nadměrné spálení od slunce), je třeba zvážit přerušení léčby. Jestliže se pokračování v léčbě lamotriginem považuje za klinicky odůvodněné, má být pacientovi doporučeno, aby se nevystavoval slunečnímu záření a umělému UV záření a přijal ochranná opatření (např. aby používal ochranný oděv a opalovací krém).

<u>Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)</u>

U pacientů užívajících lamotrigin byla hlášena HLH (viz bod 4.8). HLH je charakterizována známkami a příznaky jako jsou horečka, vyrážka, neurologické příznaky, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, cytopenie, vysoká hladina feritinu v séru, hypertriglyceridemie a abnormality funkce jater a koagulace. Obecně se symptomy vyskytují během 4 týdnů od zahájení léčby, HLH může být život ohrožující.

Při léčbě lamotriginem mají být pacienti informováni o příznacích spojených s HLH a mají být poučeni, že v případě výskytu těchto příznaků, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc.

Pacienti, u nichž se tyto známky a příznaky vyvinuly, musí být okamžitě vyšetřeni a zvážena diagnóza HLH. Podávání lamotriginu má být okamžitě přerušeno, pokud nebude možné stanovit jinou příčinu.

Klinické zhoršení a riziko sebevraždy

Během léčby antiepileptiky v některých indikacích byl u některých pacientů hlášen výskyt sebevražedných představ a chování. Meta-analýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u lamotriginu.

Proto by měli být pacienti pečlivě sledováni se zaměřením na výskyt sebevražedných představ a chování a měla by být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby, které o pacienty pečují) by měli být upozorněni na to, že v případě sebevražedných myšlenek nebo chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

U pacientů s bipolární poruchou může dojít ke zhoršování příznaků deprese a/nebo k náhlému vzniku suicidality bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají přípravky k léčbě bipolární poruchy, včetně přípravku Lamictal. Proto by pacienti užívající Lamictal k léčbě bipolární poruchy měli být pečlivě sledováni se zaměřením na klinické zhoršení (včetně vzniku nových příznaků) a suicidalitu, hlavně na začátku léčby nebo v době změny dávky. Někteří pacienti, zvláště s anamnézou sebevražedného chování nebo myšlenek, mladí dospělí a pacienti, u kterých se před začátkem léčby význačnou měrou vyskytují sebevražedné představy, jsou vystaveni většímu riziku sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů, a proto by měli být během léčby pečlivě sledováni.

U pacientů, u kterých dochází ke klinickému zhoršení (včetně vzniku nových příznaků) a/nebo náhlému vzniku sebevražedných představ/chování zvláště, když jsou tyto příznaky závažné, vznikly náhle, nebo nebyly pozorovány jako pacientovy úvodní příznaky, je třeba zvážit změnu léčebného režimu včetně možnosti ukončení podávání přípravku.

Vliv přípravků s obsahem estrogenu, včetně hormonální antikoncepce, na účinnost lamotriginu

U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno zvýšení clearance lamotriginu přibližně dvojnásobně vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu (viz bod 4.5). Snížení hladin lamotriginu bylo spojeno se ztrátou kontroly záchvatů. Po titraci může být potřeba vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi.
Při ukončení užívání hormonální antikoncepce může být clearance lamotriginu poloviční. Zvýšení koncentrace lamotriginu může být spojeno s nežádoucími příhodami závislými na dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na tuto skutečnost.

U žen, které ještě neužívají induktor lamotriginové glukuronidace a které užívají hormonální antikoncepci zahrnující týden bez medikace („týden bez tablet“), dojde k postupnému přechodnému zvýšení hladin lamotriginu v průběhu tohoto týdne (viz bod 4.2). Změny hladin lamotriginu tohoto druhu můžou být spojovány s nežádoucími účinky. Proto má být zváženo podávání hormonální antikoncepce bez týdne bez medikace jako léčby první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody).

Interakce mezi jinými druhy perorální antikoncepce nebo jinou léčbou s obsahem estrogenu (např. HST) a lamotriginem nebyly sledovány, ale mohou podobně ovlivnit farmakokinetické parametry lamotriginu.

Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce

V interakční klinické studii na 16 zdravých dobrovolnicích bylo prokázáno, že při kombinaci lamotriginu a hormonální antikoncepce (kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel) došlo k mírnému zvýšení clearance levonorgestrelu a změně plazmatické hladiny FSH a LH (viz bod 4.5). Dopad těchto změn na ovariální ovulační aktivitu není znám. Avšak není možné vyloučit, že tyto změny mohou vést ke snížení účinnosti antikoncepce u některých pacientek užívajících hormonální preparáty spolu s lamotriginem. Pacientky by proto měly být poučeny, aby okamžitě hlásily změny menstruačního cyklu, jako je menstruační krvácení mimo obvyklé období.

Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, takže při dlouhodobé terapii existuje možnost interference s metabolismem folátů (viz bod 4.6). Během sledované jednoroční aplikace však lamotrigin u lidí nevyvolal významné změny koncentrace hemoglobinu, průměrného objemu erytrocytů (MCV) ani koncentrace folátů v séru ani v erytrocytech. Významné změny koncentrace folátů v erytrocytech lamotrigin nevyvolal ani během pětileté aplikace.

Renální selhání

Ve studiích s jednorázovými dávkami lamotriginu subjektům s terminálním renálním selháním nebyly zjištěny významně odlišné plazmatické koncentrace lamotriginu. U pacientů s renálním selháním je však nutné očekávat kumulaci glukuronidovaných metabolitů lamotriginu, a proto je při léčbě těchto nemocných potřebná zvláštní opatrnost.

Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

Bez doporučení lékaře nelze podávat přípravek Lamictal pacientům léčeným jinými přípravky obsahujícími lamotrigin.

EKG typu Brugada a další abnormality srdečního rytmu a převodního systému

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typickým EKG typu Brugada. Na základě nálezů *in vitro* by lamotrigin mohl potenciálně zpomalit komorové vedení (rozšířit QRS) a indukovat proarytmii v terapeuticky relevantních koncentracích u pacientů se srdečním onemocněním. Lamotrigin se chová jako slabé antiarytmikum třídy IB s přidruženými potenciálními riziky závažných nebo fatálních srdečních příhod. Souběžné užívání jiných blokátorů sodíkových kanálů může dále zvýšit riziko proarytmie a zpoždění komorového vedení (viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách až do 400 mg/den lamotrigin nezpomalil komorové vedení (nerozšířil QRS) ani nezpůsobil prodloužení QT intervalu u zdravých jedinců v důkladné studii QT. U pacientů s klinicky významným strukturálním nebo funkčním srdečním onemocněním, jako je syndrom Brugadových nebo jiné srdeční kanálopatie, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, srdeční blokáda nebo komorové arytmie, se má použití lamotriginu pečlivě zvážit. Pokud je lamotrigin u těchto pacientů klinicky opodstatněný, je třeba před zahájením léčby zvážit konzultaci s kardiologem.

Pomocné látky:

Tablety přípravku Lamictal (25 mg, 50 mg a 100 mg) obsahují monohydrát laktózy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Přípravky Lamictal tablety a Lamictal žvýkací/dispergovatelné tablety obsahují méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že jsou v podstatně „bez sodíku“.

Vývoj dětí

Nejsou dostupná data zkoumající vliv lamotriginu na růst, sexuální dospívání, kognitivní a emocionální vývoj a na vývoj týkající se chování u dětí.

Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií

Tak jako je tomu u ostatních antiepileptik, náhlé ukončení aplikace lamotriginu může znovu vyprovokovat epileptické záchvaty (rebound). Pokud nejsou urgentní bezpečnostní důvody (například exantém) k náhlému vysazení tohoto léčiva, má se Lamictal vysazovat postupným snižováním dávky v průběhu dvou týdnů.

Existují literární údaje o tom, že těžké konvulzivní záchvaty, včetně status epilepticus, mohou vést k rhabdomyolýze, multiorgánové dysfunkci a diseminované intravaskulární koagulaci, někdy s fatálním zakončením. Podobné případy se vyskytly v souvislosti s léčbou lamotriginem.

Může být pozorováno klinicky významné zhoršení četnosti křečí místo zlepšení. U pacientů s více než jedním typem křečí by měl být zvážen přínos kontroly jednoho typu křečí oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu křečí.

Lamotrigin může zhoršit myoklonické křeče.

Dosavadní data poukazují na to, že klinické odpovědi na kombinaci s induktory enzymů jsou menší než na kombinaci bez enzymů indukujícího antiepileptika. Příčina je neznámá.

U dětí užívajících lamotrigin k léčbě záchvatů typických absencí nemusí být účinnost setrvalá u všech pacientů.

Bezpečnostní opatření spojená s bipolární poruchou

Děti a dospívající do 18 let
U dětí a dospívajících se závažnou depresivní poruchou a jinými psychiatrickými poruchami je léčba antidepresivy spojená se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedného myšlení a chování.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Bylo prokázáno, že za metabolismus lamotriginu jsou odpovědné enzymy uridin 5‘-difosfo (UDP)-glukuronyl transferázy (UGT). Léky, které indukují nebo inhibují glukuronidaci, mohou proto zřetelně ovlivnit vylučování lamotriginu. Silné nebo středně silné induktory enzymu cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), o kterých je rovněž známo, že indukují UGT, mohou také zvýšit metabolismus lamotriginu.
Není prokázáno, že by lamotrigin způsoboval klinicky významnou indukci nebo inhibici enzymů cytochromu P450. Lamotrigin může indukovat svou vlastní metabolizaci, avšak tento efekt je mírný a není pravděpodobné, že by měl významné klinické důsledky.

Tato léčiva, u kterých bylo prokázáno, že mají klinicky relevantní vliv na hladinu lamotriginu, jsou uvedena v tabulce 6. Specifické pokyny pro dávkování těchto léčiv jsou uvedeny v bodě 4.2. Navíc tato tabulka uvádí také léčiva, u nichž bylo prokázáno, že mají malý nebo žádný vliv na hladinu lamotriginu. Obecně se neočekává, že souběžné podávání těchto léčiv bude mít jakýkoli klinický dopad. Je to však třeba zvážit u pacientů, jejichž epilepsie je obzvláště citlivá na kolísání hladiny lamotriginu.

Tabulka 6: Působení léčivých přípravků na hladinu lamotriginu

Přípravky, které zvyšují hladinu lamotriginu	**Přípravky, které snižují hladinu lamotriginu**	**Přípravky, které mají malý nebo žádný vliv na hladinu lamotriginu**
valproát	atazanavir/ritonavir*	aripiprazol
	karbamazepin	bupropion
	kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel*	felbamát
	lopinavir/ritonavir	gabapentin
	fenobarbital	lakosamid
	fenytoin	levetiracetam
	primidon	lithium
	rifampicin	olanzapin
		oxkarbazepin
		paracetamol
		perampanel
		pregabalin
		topiramát
		zonisamid

*Doporučení pro dávkování viz bod 4.2, a pro ženy užívající hormonální antikoncepci viz bod 4.4

Interakce zahrnující antiepileptika

Valproát, jenž inhibuje glukuronidaci lamotriginu, zpomaluje metabolismus lamotriginu a přibližně na dvojnásobek prodlužuje průměrný poločas lamotriginu. U pacientů užívajících souběžnou léčbu s valproátem je třeba užít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Antiepileptika s vlastnostmi induktorů enzymů cytochrom P450 rovněž indukují UGT (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon), a proto urychlují metabolizaci lamotriginu. U pacientů souběžně užívajících léčbu s fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo primidonem je třeba užít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

U pacientů užívajících karbamazepin byly po přídatném zavedení lamotriginové terapie hlášeny nežádoucí příznaky ze strany centrálního nervového systému zahrnující závrať, ataxii, diplopii, rozmazané vidění a nevolnost. Takovéto příhody obvykle ustoupí po snížení dávky karbamazepinu. Podobné účinky byly pozorovány během studií s lamotriginem a oxkarbazepinem u zdravých dospělých dobrovolníků, ale snížené dávkování nebylo zkoumáno.

Z literárních údajů vyplývá, že při užívání lamotriginu v kombinaci s oxkarbazepinem dochází ke snížení hladiny lamotriginu. V prospektivní studii na zdravých dospělých dobrovolnících užívajících dávky 200 mg lamotriginu a 1 200 mg oxkarbazepinu se však prokázalo, že oxkarbazepin neovlivňuje metabolismus lamotriginu a lamotrigin neovlivňuje metabolismus oxkarbazepinu. Proto by u pacientů užívajících souběžnou léčbu s oxkarbazepinem měl být použit léčebný režim pro lamotrigin v podpůrné léčbě bez valproátu a bez induktorů lamotriginové glukoronidace (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dospělých dobrovolnících se současné užívání felbamátu (1 200 mg dvakrát denně) s lamotriginem (100 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů) neprojevilo klinicky významným účinkem na farmakokinetiku lamotriginu.

Na základě retrospektivních analýz plazmatických hladin u pacientů, kteří užívali lamotrigin s gabapentinem nebo pouze lamotrigin, gabapentin nevedl ke zjevné změně clearance lamotriginu.

V průběhu placebem kontrolovaných klinických studií byly posouzeny potenciální lékové interakce mezi levetiracetamem a lamotriginem pomocí sledování plazmatických koncentrací obou činitelů.

Tato data ukazují, že lamotrigin neovlivňuje farmakokinetiku levetiracetamu a levetiracetam neovlivňuje farmakokinetiku lamotriginu.

Minimální plazmatické koncentrace lamotriginu v ustáleném stavu nebyly ovlivněny souběžným podáním pregabalinu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalinem nedochází k farmakokinetickým interakcím.

Topiramát nezměnil plazmatickou koncentraci lamotriginu. Podání lamotriginu mělo za následek 15% zvýšení koncentrace topiramátu.

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném užití zonisamidu (200 až 400 mg/den) s lamotriginem (150 až 500 mg/den) po dobu 35 dnů nebyl pozorován signifikantní účinek na farmakokinetiku lamotriginu.

Plazmatické koncentrace lamotriginu nebyly v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s parciálními záchvaty ovlivněny souběžným podáváním lakosamidu (200, 400 nebo 600 mg/den).

V souhrnné analýze dat získaných ze tří placebem kontrolovaných klinických studiích sledujících podpůrnou léčbu perampanelem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonicko-klonickými křečemi, zvýšila nejvyšší hodnocená dávka perampanelu (12 mg/den) vylučování lamotriginu o méně než 10 %.

I když byly hlášeny změny plazmatických koncentrací jiných antiepileptik, v kontrolovaných studiích nebylo zjištěno, že by lamotrigin ovlivňoval plazmatické koncentrace souběžně aplikovaných antiepileptik. Výsledky studií *in vitro* ukazují, že lamotrigin nevytěsňuje jiná antiepileptika z jejich vazby na plazmatické proteiny.

Interakce zahrnující jiné psychoaktivní přípravky

Farmakokinetika lithia podávaného 20 zdravým dobrovolníkům ve formě 2 g bezvodého glukonátu lithia dvakrát denně po dobu šesti dnů nebyla ovlivněna podáním lamotriginu v dávce 100 mg/den.

Opakované podání perorální dávky bupropionu nemělo statisticky významný efekt na farmakokinetiku jedné dávky lamotriginu u 12 jedinců a vedlo pouze k mírnému vzestupu hodnot AUC glukuronidovaného metabolitu lamotriginu.

Ve studiích na zdravých dospělých dobrovolnících se prokázalo, že 15 mg olanzapinu snižuje AUC lamotriginu průměrně o 24 % a C_{max} o 20 %. Lamotrigin v dávce 200 mg neovlivňuje farmakokinetiku olanzapinu.

Opakované podání perorální dávky lamotriginu 400 mg denně nemělo klinicky signifikantní efekt na farmakokinetiku jedné dávky 2 mg risperidonu u 14 zdravých dospělých dobrovolníků. Při souběžném užití 2 mg risperidonu s lamotriginem, 12 ze 14 dobrovolníků hlásilo ospalost, ve srovnání s 1 z 20 v případech, kdy byl risperidon podán samostatně a nikdo ospalost nehlásil, pokud byl samostatně podán lamotrigin.

Ve studii hodnotící 18 dospělých pacientů s bipolární afektivní poruchou I, kteří dostávali lamotrigin podle zavedeného dávkovacího režimu (100 – 400 mg/den), byly dávky aripiprazolu zvýšeny z 10 mg/den na cílovou dávku 30 mg/den v průběhu 7 dnů a poté se aripiprazol podával jednou denně po dobu dalších 7 dnů. Bylo pozorováno průměrné snížení C_{max} a AUC lamotriginu přibližně o 10 %.

In vitro inhibiční studie ukázaly, že vznik primárního metabolitu lamotriginu, 2-N-glukuronidu, je minimálně inhibován amitriptylinem, bupropionem, klonazepamem, haloperidolem nebo lorazepamem. Výsledky těchto provedených studií rovněž naznačují, že metabolismus lamotriginu není pravděpodobně inhibován klozapinem, fluoxetinem, fenelzinem, risperidonem, sertralinem nebo trazodonem. Údaje bufuralolového metabolismu získaného z lidských jaterních mikrosomů dále

naznačují, že lamotrigin nevede k redukci clearance léčiv metabolizovaných převážně pomocí CYP2D6.

Interakce zahrnující hormonální antikoncepci

Účinek hormonální antikoncepce na farmakokinetiku lamotriginu
Ve studiích na 16 dobrovolnicích, kterým byla podávána kombinace perorálních kontraceptiv 30 μg ethinylestradiolu/150 μg levonorgestrelu v jedné tabletě, došlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení clearance perorálně podávaného lamotriginu, který se projevil průměrně 52% a 39% poklesem hodnot AUC a C_{max} lamotriginu. Koncentrace sérového lamotriginu se postupně zvyšovaly v průběhu týdne bez aktivní medikace („týden bez tablet“), přičemž byly koncentrace na konci týdne bez aktivní medikace před podáním další dávky dvojnásobně vyšší než při současném podávání lamotriginu a perorálních kontraceptiv (viz bod 4.4). Nemělo by být zapotřebí upravovat doporučení pro eskalaci dávek lamotriginu pouze na základě užívání hormonální antikoncepce, ale udržovací dávku lamotriginu bude ve většině případů třeba zvýšit nebo snížit na začátku nebo při ukončení podávání hormonální antikoncepce (viz bod 4.2).

Účinek lamotriginu na farmakokinetiku hormonálních kontraceptiv
Ve studiích na 16 dobrovolnicích neměla dávka 300 mg lamotriginu při ustáleném stavu žádný účinek na farmakokinetiku ethinylestradiolové složky kombinovaných perorálních kontraceptiv. Byl však pozorován mírný vzestup perorální clearance levonorgestrelu vedoucí ke snížení AUC levonorgestrelu v průměru o 19 % a C_{max} levonorgestrelu o 12 %. Plazmatické hodnoty FSH, LH a estradiolu během studie ukazovaly u některých žen na částečnou ztrátu suprese ovariální hormonální aktivity, ačkoliv sérové hodnoty progesteronu ukazovaly, že nebyl přítomen hormonální důkaz ovulace u žádné z 16 dobrovolnic. Dopad mírného zvýšení clearance levonorgestrelu a změny FSH a LH v séru na ovariální ovulační aktivitu není znám (viz bod 4.4).

Účinky dávek lamotriginu jiných než 300 mg/den nebyly studovány a studie s jinými ženskými hormonálními přípravky nebyly prováděny.

Interakce zahrnující jiná léčiva

Ve studii na 10 mužských dobrovolnících zvyšoval rifampicin clearance lamotriginu a snižoval poločas lamotriginu vzhledem k indukci jaterních enzymů odpovědných za glukuronidaci. U pacientů, kterým je současně podáván rifampicin, by měl být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studii na zdravých dobrovolnících snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukcí glukuronidace. U pacientů užívajících současně léčbu s lopinavirem/ritonavirem by měl být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studii se zdravými dospělými dobrovolníky snižoval atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), podávaný po dobu 9 dnů, plazmatické AUC a C_{max} lamotriginu (jednotlivá dávka 100 mg) průměrně o 32 %, resp. 6 %. U pacientů, kteří dostávají souběžnou léčbu atazanavirem/ritonavirem, je třeba použít vhodný režim léčby (viz bod 4.2).

Ve studii se zdravými dospělými dobrovolníky snižoval paracetamol 1 g (čtyřikrát denně) plazmatickou AUC a C_{min} lamotriginu v průměru o 20 %, resp. 25 %.

Údaje z hodnocení *in vitro* ukazují, že lamotrigin, nikoliv však metabolit N(2)-glukuronid, je při potenciálně klinicky významných koncentracích inhibitorem organických kationtových transportérů 2 (organic cationic transporter 2, OCT 2). Tyto údaje ukazují, že lamotrigin je inhibitor OCT 2, s hodnotou IC50: 53,8 μmol. Společné podávání lamotriginu s léčivými přípravky vylučovanými ledvinami, které jsou substráty OCT 2 (např. metformin, gabapentin a vareniklin), může mít za následek zvýšení plazmatických hladin těchto léčivých přípravků.
Klinický význam tohoto nálezu nebyl jasně stanovený, avšak u pacientů, kterým jsou tyto léčivé přípravky podávány současně, je třeba postupovat s opatrností.

4.6 Těhotenství a kojení

Riziko spojené s antiepileptiky obecně

Ženám ve fertilním věku má podání doporučit specialista. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba přehodnotit potřebu antiepileptické léčby. Je třeba se vyhnout náhlému přerušení antiepileptické léčby vzhledem k možnému výskytu křečí, které mohou mít závažné důsledky pro ženu a plod. Kdykoliv je to možné, má být preferována monoterapie, protože kombinovaná antiepileptická léčba může být spojena s vyšším rizikem výskytu vrozených malformací, než je tomu u monoterapie, v závislosti na dalších použitých antiepilepticích.

Riziko spojené s užíváním lamotriginu

Těhotenství
Velké množství dat u těhotných žen, které dostávaly lamotrigin v monoterapii v průběhu prvního trimestru těhotenství (více než 8 700), nenasvědčuje zásadnímu zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpových vad obličeje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Je-li léčba přípravkem Lamictal v období těhotenství považována za nezbytnou, doporučuje se podat nejnižší možnou terapeutickou dávku.

Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, a proto teoreticky může vést ke zvýšení rizika poškození plodu cestou snížení hladiny kyseliny listové. Při plánování těhotenství a v časném období těhotenství by mělo být zváženo podávání kyseliny listové.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit hladiny lamotriginu a/nebo jeho léčebné působení. V průběhu těhotenství bylo pozorováno snížení hladiny lamotriginu s možným rizikem ztráty kontroly epileptických záchvatů. Po porodu se hladiny lamotriginu mohou rychle zvýšit s rizikem výskytu nežádoucích účinků spojených s dávkou, proto by sérové hladiny lamotriginu měly být sledovány před, v průběhu a po období těhotenství, taktéž v krátkém období po porodu. Pokud je to nutné, dávka má být přizpůsobena tak, aby udržela sérové koncentrace lamotriginu na stejné úrovni jako před otěhotněním, nebo přizpůsobena klinické odpovědi. Navíc by po porodu měly být sledovány nežádoucí účinky spojené s dávkou.

Kojení
Bylo zaznamenáno, že lamotrigin proniká do mateřského mléka ve velmi variabilních koncentracích, což má za následek celkové hladiny lamotriginu u kojenců odpovídající až přibližně 50 % hodnot u matky. Proto mohou u některých kojenců sérové koncentrace lamotriginu dosahovat hodnot, při kterých se již objevují farmakologické účinky. V omezené skupině kojenců, kteří byli vystaveni lamotriginu, nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Potenciální přínos kojení by měl být zvážen k potenciílnímu riziku nežádoucích účinků na kojence. Pokud se žena během léčby lamotriginem rozhodne kojit, kojenec má být sledován pro nežádoucí účinky jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

Fertilita
V reprodukčních studiích na zvířatech podávání lamotriginu nepoškodilo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož odezva na jakoukoli antiepileptickou farmakoterapii bývá individuálně variabilní, pacienti mají specifické záležitosti týkající se řízení vozidel a epilepsie konzultovat se svým lékařem.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Dvě studie na dobrovolnících prokázaly, že vliv lamotriginu na jemnou vizuálně motorickou koordinaci, pohyby očí, kývání těla a subjektivně pociťované sedativní účinky se nelišil od vlivu placeba. V klinických

studiích s lamotriginem byly hlášeny nežádoucí účinky neurologického charakteru jako závrať a diplopie, proto před řízením motorového vozidla nebo obsluze strojů musí pacienti zjistit individuální vnímavost na léčbu přípravkem Lamictal.

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pro indikace epilepsie a bipolární poruchy vycházejí z dostupných údajů z kontrolovaných klinických studií a dalších klinických zkušeností a jsou uvedeny v tabulce níže. Kategorie četností jsou odvozené z kontrolovaných klinických studií [monoterapie epilepsie (označené †) a bipolární porucha (označené §)]. Tam, kde se kategorie četností liší mezi údaji z klinických studií s epilepsií a bipolární poruchou, je zobrazena nejvíce konzervativní četnost. Tam, kde nejsou k dispozici údaje z kontrolovaných klinických studií, jsou kategorie četností odvozeny z dalších klinických zkušeností.

Pro přehlednost byla použita následující klasifikace nežádoucích účinků:
velmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), méně časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), vzácné (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), velmi vzácné (< 1/10 000), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	**Nežádoucí účinek**	**Četnost**
Poruchy krve a lymfatického systému	Hematologické abnormality[1] včetně neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastické anémie, agranulocytózy	Velmi vzácné
	Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie[1], pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Syndrom přecitlivělosti[2]	Velmi vzácné
	Hypogamaglobulinémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Agresivita, podrážděnost	Časté
	Zmatenost, halucinace, tiky (motorické a/nebo vokální tiky)	Velmi vzácné
	Noční můry	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy[†§]	Velmi časté
	Somnolence[†§], závrať[†§], tremor[†], nespavost[†], agitovanost[§]	Časté
	Ataxie[†]	Méně časté
	Nystagmus[†], aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Labilita, pohybové poruchy, zhoršení Parkinsonovy choroby[3], extrapyramidové účinky, choreoatetóza[†], zvýšení četnosti záchvatů	Velmi vzácné
Poruchy oka	Diplopie[†], rozmazané vidění[†]	Méně časté
	Konjunktivitida	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea[†], zvracení[†], průjem[†], sucho v ústech[§]	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání, jaterní dysfunkce[4], zvýšení hodnot jaterních testů	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáně	Kožní vyrážka[5†§]	Velmi časté
	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté
	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom[§]	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky[2]	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie[§]	Časté
	Lupoidní reakce	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Tubulointersticiální nefritida, syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava[†], bolest[§], bolest zad[§]	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

[1]Abnormální hematologické nálezy a lymfadenopatie mohou, ale nemusí, být spojeny s lékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)/syndromem přecitlivělosti (viz bod 4.4 a Poruchy imunitního systému).

[2]Exantém byl hlášen také jako součást tohoto syndromu, který je známý také jako DRESS. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, faciální edém a abnormální hematologické, jaterní a ledvinové nálezy. Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevného exantému. Objeví-li se takovéto příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, má se zastavit aplikace lamotriginu (viz bod 4.4).

[3]Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během jiných klinických zkušeností. Existují údaje o tom, že lamotrigin může zhoršit parkinsonské symptomy u pacientů s již dříve existující Parkinsonovou chorobou, a ojedinělá hlášení extrapyramidových účinků a choreoatetózy u pacientů bez této diagnózy.

[4]Jaterní dysfunkci lze obvykle očekávat společně s reakcí přecitlivělosti, ale byl hlášen výskyt izolovaných případů bez zjevných příznaků přecitlivělosti.

[5]V klinických studiích u dospělých pacientů se kožní vyrážka objevovala až u 8 – 12 % pacientů užívajících lamotrigin a u 5 – 6 % pacientů užívajících placebo. Kožní vyrážky vedly k ukončení léčby lamotriginem u 2 % pacientů. Vyrážka, obvykle makulopapulózní, se obvykle objevovala během osmi týdnů po zahájení léčby přípravkem Lamictal a vymizela po ukončení této léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny závažné potenciálně život ohrožující kožní reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). I když u většiny postižených po vysazení lamotriginu tyto syndromy ustoupily, u některých pacientů zůstalo ireverzibilní zjizvení a vyskytly se vzácné případy úmrtí v souvislosti s touto komplikací (viz bod 4.4).

Zdá se, že celkové riziko exantému úzce souvisí:
- s vysokými úvodními dávkami lamotriginu a s překročením doporučeného zvyšování jeho dávkování (viz bod 4.2);
- se současnou aplikací valproátu (viz bod 4.2).

U pacientů dlouhodobě léčených lamotriginem byly hlášeny případy snížené kostní denzity, osteopenie, osteoporózy a zlomenin. Mechanismus, kterým lamotrigin ovlivňuje kostní metabolismus, nebyl rozpoznán.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky
Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím webového formuláře sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv
Šrobárova 49/48
100 00 Praha 10
e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo popsáno akutní požití dávek přesahujících desetinásobek až dvacetinásobek maximální terapeutické dávky, včetně smrtelných případů. Příznaky předávkování zahrnovaly nystagmus, ataxii, poruchy vědomí, epileptické záchvaty typu grand-mal a kóma. U předávkovaných pacientů bylo také pozorováno prodloužení komplexu QRS (zpoždění přenosu komorového vzruchu) a prodloužení intervalu QT. Prodloužení komplexu QRS na více než 100 ms může být spojeno se závažnější toxicitou.

Terapie

Pacient, u něhož došlo k předávkování, má být hospitalizován a má mu být poskytována náležitá podpůrná terapie. Má být poskytnuta léčba s cílem snížení absorpce (aktivované živočišné uhlí). Další léčba se odvíjí od klinického stavu pacienta, s přihlédnutím k potenciálním účinkům na srdeční převodní systém (viz bod 4.4). Použití intravenózní lipidové terapie může být zváženo k léčbě kardiotoxicity, která nedostatečně reaguje na hydrogenuhličitan sodný. U předávkování nejsou zkušenosti s hemodialýzou. U šesti dobrovolníků se selháním ledvin bylo 20 % lamotriginu odstraněno z organismu v průběhu čtyřhodinové hemodialýzy (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: jiná antiepileptika.
ATC kód: N03AX09

Mechanismus účinku

Výsledky farmakologických studií svědčí o tom, že lamotrigin je frekvenčně a napěťově závislým („use- and voltage-dependent") blokátorem napěťově řízených sodíkových kanálů. Blokuje rychle opakované výboje akčních potenciálů na neuronech a inhibuje uvolňování glutamátu (neurotransmiter, který hraje klíčovou úlohu ve vzniku epileptických záchvatů). Tyto účinky pravděpodobně přispívají k antikonvulzívním vlastnostem lamotriginu.

Na rozdíl od toho nebyl mechanismus, kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy, stanoven, ačkoliv je patrně důležitá interakce s napěťově řízenými sodíkovými kanály.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích uspořádaných ke zhodnocení účinků léčiv na centrální nervový systém se výsledky získané po aplikaci dávek 240 mg lamotriginu podaných zdravým dobrovolníkům nelišily od výsledků po aplikaci placeba, zatímco jak fenytoin v dávce 1 000 mg, tak diazepam v dávce 10 mg, významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a navodily subjektivní sedativní příznaky.

V jiné studii jednotlivé perorální dávky 600 mg karbamazepinu významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a zrychlily srdeční frekvenci, zatímco výsledky získané po aplikaci lamotriginu v dávkách 150 mg a 300 mg se nelišily od výsledků po aplikaci placeba.

Studie vlivu lamotriginu na srdeční převodní systém
Studie u zdravých dospělých dobrovolníků hodnotila vliv opakovaných dávek lamotriginu (až 400 mg/den) na srdeční převodní systém pomocí 12svodového EKG. Nedošlo ke klinicky signifikantním účinkům lamotriginu na interval QT ve srovnání s placebem.

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou
Účinnost lamotriginu v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou typu I byla hodnocena ve dvou klinických studiích.

SCAB2003 byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem a lithiem kontrolovanou, randomizovanou studií s fixní dávkou zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurenci výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární poruchou typu I, u kterých v nedávné době proběhla, nebo v té době probíhala depresivní epizoda. Po úvodní stabilizaci lamotriginem v monoterapii nebo přídatné léčbě byli pacienti náhodně přiřazeni do jedné z pěti terapeutických skupin: lamotrigin (50, 200, 400 mg/den), lithium (hladina v séru od 0,8 do 1,1 mmol/l) nebo placebo po dobu maximálně 76 týdnů (18 měsíců).
Primárním cílovým parametrem byla „doba do intervence pro poruchu nálady" (TIME), kde intervencí byla buď přídatná farmakoterapie nebo elektrokonvulzivní léčba (ECT). Studie SCAB2006 měla podobnou strukturu jako studie SCAB2003, ale od studie SCAB2003 se lišila hodnocením flexibilní dávky lamotriginu (100 až 400 mg/den) a zahrnutím pacientů s bipolární poruchou typu I, u kterých v nedávné době proběhla nebo v té době probíhala manická epizoda. Výsledek je znázorněn v tabulce 7.

Tabulka 7: Souhrn výsledků ze studií zkoumajících účinnost lamotriginu v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou typu I

„Poměr" pacientů bez příznaků v 76. týdnu						
	Studie SCAB2003 Bipolar I			**Studie SCAB2006 Bipolar I**		
Vstupní kritéria	Depresivní epizoda			Manická epizoda		
	lamotrigin	lithium	placebo	lamotrigin	lithium	placebo
bez intervence	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-hodnota Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
bez depresí	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-hodnota Log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
bez mánie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-hodnota Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Podpůrné analýzy doby do výskytu první depresivní epizody a doby do výskytu prvních příznaků mánie/hypománie nebo smíšených epizod prokázaly, že pacienti léčení lamotriginem mají výrazně delší dobu do výskytu první epizody deprese než pacienti s placebem a rozdíly léčby z hlediska času do výskytu mánie/hypománie nebo smíšených epizod nebyly statisticky významné.

Účinnost lamotriginu v kombinaci s přípravky stabilizujícími náladu nebyla odpovídajícím způsobem studována.

Pediatrická populace

Děti od 1 do 24 měsíců věku
Účinnost a bezpečnost přídatné léčby u pacientů ve věku 1 až 24 měsíců s parciálními záchvaty byly sledovány v malé dvojitě zaslepené placebem kontrolované vyřazovací studii. Léčba byla zahájena u 177 jedinců s dávkovacím titračním schématem podobným jako u dětí ve věku 2 až 12 let.

Lamotrigin 2 mg tablety jsou nejnižší dostupnou silou, proto bylo standardní dávkovací schéma v některých případech upraveno během titrační fáze (například podáním 2mg tablety obden, pokud vypočtená dávka byla nižší než 2 mg). Plazmatické hladiny byly měřeny na konci 2. týdne titrace a následující dávka byla buď ponechána, nebo byla snížena, pokud koncentrace přesáhla 0,41 μg/ml, tj. očekávanou koncentraci u dospělých ve stejném čase. Snížení dávky až o 90 % bylo nutné u některých pacientů na konci 2. týdne. 38 respondérů (> 40% snížení četnosti výskytu křečí) bylo randomizováno k léčbě placebem nebo k pokračování léčby lamotriginem. Podíl jedinců, u kterých došlo k selhání léčby, byl 84 % (16/19 jedinců) ve skupině s placebem a 58 % (11/19 jedinců) ve skupině s lamotriginem. Rozdíl nebyl statisticky významný: 26,3 %, CI95% - 2,6 %, 50,2 %; p=0,07.

Celkem 256 jedinců ve věku mezi 1 až 24 měsíci bylo léčeno lamotriginem v dávkovacím rozmezí od 1 do 15 mg/kg/den po dobu až 72 týdnů. Bezpečnostní profil lamotriginu byl u dětí ve věku 1 měsíce až 2 roky podobný profilu u starších dětí kromě toho, že bylo hlášeno klinicky signifikantní zhoršení křečí (>= 50 %) častěji u dětí mladších 2 let (26 %) ve srovnání se staršími dětmi (14 %).

Lennox-Gastautův syndrom
Nejsou k dispozici žádné údaje pro monoterapii záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem.

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u dětí (10 – 12 let věku) a dospívajících (13 – 17 let)
Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, randomizovaná, vyřazovací studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost lamotriginu s okamžitým uvolňováním jako přídatné udržovací léčby k oddálení epizod poruch nálady dětí a dospívajících mužského a ženského pohlaví (ve věku 10 – 17 let), které byly diagnostikovány s bipolární poruchou typu I a u kterých byla zaznamenána úleva nebo zlepšení bipolární epizody během léčby lamotriginem v kombinaci s jiným souběžně podávaným antipsychotikem nebo jinými náladu stabilizujícími léky. Výsledek primární analýzy účinnosti (doba do výskytu bipolární epizody - TOBE) nedosáhl statistické významnosti (p = 0,0717), účinnost tedy nebyla prokázána. Kromě toho bezpečnostní výsledky ukázaly nárůst hlášení sebevražedného chování u lamotriginem léčených pacientů: 5 % (4 pacienti) v rameni s lamotriginem v porovnání s 0 u placeba (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamotrigin se rychle a beze zbytku vstřebává ze střeva a nepodléhá významné metabolizaci při prvním průchodu játry. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi 2,5 hodiny po perorálním podání. Po požití potravy se doba nutná k dosažení maximálních koncentrací poněkud prodlouží, avšak rozsah vstřebávání není ovlivněn.
Existuje značné interindividuální kolísání v hodnotách maximálních koncentrací v ustáleném stavu, na druhé straně se však individuální koncentrace mění zřídka.

Distribuce

Na plazmatické bílkoviny se váže přibližně 55 % lamotriginu. Je velmi nepravděpodobné, že by uvolnění z vazby na plazmatické bílkoviny mohlo navodit toxické projevy.

Distribuční objem představuje 0,92 až 1,22 l/kg.

Biotransformace

UDP-glukuronyltransferázy byly identifikovány jako enzymy odpovědné za metabolismus lamotriginu.

Lamotrigin navozuje svůj vlastní metabolismus v mírném rozsahu závislém na dávce. Neexistuje však důkaz o tom, že by lamotrigin ovlivňoval farmakokinetiku ostatních antiepileptik, a údaje svědčí

o tom, že pravděpodobně nedochází k interakci mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P_{450}.

Eliminace

Plazmatická clearance je u zdravých jedinců přibližně 30 ml/min. Clearance lamotriginu je hlavně metabolická s následným vylučováním glukuronidovaných metabolitů do moče. Méně než 10 % lamotriginu se vylučuje močí beze změny. Pouze asi 2 % metabolitů lamotriginu se vylučuje stolicí. Clearance a poločas rozpadu nezávisejí na dávce. Plazmatický poločas eliminace u zdravých jedinců je přibližně 33 hodin (v rozsahu 14 až 103 hodiny). Ve studii jedinců s Gilbertovým syndromem se průměrná clearance snížila v porovnání s normálními koncentracemi o 32 %, avšak hodnoty byly v rozmezí pozorovaném u celkové populace.

Poločas eliminace lamotriginu je do značné míry ovlivňován průvodní medikací.
Průměrný poločas se při souběžném podávání lamotriginu a léčiv indukujících glukuronidaci, jakými jsou karbamazepin a fenytoin, snižuje přibližně na 14 hodin a při podávání lamotriginu pouze s valproátem se zvyšuje v průměru na 70 hodin (viz bod 4.2).

Linearita

Farmakokinetika lamotriginu je lineární až do 450 mg, což byla nejvyšší testovaná dávka.

Zvláštní skupiny pacientů

Pediatrická populace
Clearance lamotriginu přepočtena na tělesnou hmotnost je vyšší u dětí než u dospělých. Nejvyšší hodnoty clearance je dosaženo u dětí mladších než 5 let.
Poločas eliminace lamotriginu je obecně kratší u dětí než u dospělých, s průměrnou hodnotou přibližně 7 hodin, pokud se lamotrigin podává spolu s induktory jaterních enzymů, jakými jsou karbamazepin a fenytoin. Při současném podávání pouze valproátu se u dětí poločas eliminace zvyšuje na 45 až 50 hodin (viz bod 4.2).

Kojenci ve věku 2 až 26 měsíců
U 143 pediatrických pacientů ve věku 2 až 26 měsíců vážících 3 až 16 kg a užívajících podobné perorální dávky přepočtené na kg tělesné hmotnosti jako děti starší 2 let byla clearance snížená ve srovnání se staršími dětmi se stejnou tělesnou hmotností. Průměrný poločas eliminace byl odhadován na 23 hodiny u kojenců mladších než 26 měsíců léčených induktory jaterních enzymů, 136 hodin při souběžném užití s valproátem a 38 hodin u jedinců léčených bez induktorů/inhibitorů enzymů. Variabilita perorální clearance byla vysoká u skupiny pediatrických pacientů ve věku 2 až 26 měsíců (47 %). Předpokládané sérové koncentrace u dětí od 2 do 26 měsíců byly obecně ve stejném rozsahu, jako u starších dětí, ačkoliv je pravděpodobné, že u některých dětí s tělesnou hmotností menší než 10 kg budou pozorovány vyšší hladiny C_{max}.

Starší pacienti
Výsledky farmakokinetických analýz mladších a starších pacientů s epilepsií zaznamenaných ve stejných studiích ukazují, že clearance lamotriginu se klinicky významně nezměnila. Po jednotlivých dávkách klesla předpokládaná clearance o 12 % z 35 ml/min ve věkové skupině 20 let a na 31 ml/min ve věkové skupině 70 let. Pokles po 48týdenní léčbě byl 10 %, ze 41 na 37 ml/min ve skupině mladších i starších pacientů. Navíc byla zkoumána farmakokinetika lamotriginu u 12 zdravých starších dobrovolníků po užití 150mg jednorázové dávky lamotriginu. Průměrná clearance starších pacientů (0,39 ml/min/kg) se pohybuje v rozsahu průměrných hodnot clearance (od 0,31 do 0,65 ml/min/kg) získaných z proběhlých devíti klinických studií na mladších pacientech po podání jednorázové dávky pohybující se od 30 do 450 mg.

Pacienti s poruchou funkce ledvin
Dvaceti dobrovolníkům s chronickým renálním selháním a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům byla podávána jednotlivá dávka 100 mg lamotriginu. Průměrné hodnoty clearance byly

0,42 ml/min/kg (u pacientů s chronickým renálním selháním), 0,33 ml/min/kg (v období mezi hemodialýzami) a 1,57 ml/min/kg (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 0,58 ml/min/kg. Průměrné poločasy eliminace byly 42,9 hodin (u pacientů s chronickým renálním selháním), 57,4 hodin (v období mezi hemodialýzami) a 13 hodin (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 26,2 hodin. Z celkového množství lamotriginu v těle bylo v průměru 20 % (rozmezí = 5,6 až 35,1) eliminováno hemodialýzou v průběhu čtyř hodin. Úvodní dávka pro tyto pacienty by se měla řídit původní medikací. U pacientů s významnou poruchou funkce ledvin může být účinná snížená udržovací dávka (viz body 4.2 a 4.4).

Pacienti s poruchou funkce jater
Byly provedeny farmakokinetické studie s jednorázovou dávkou na 24 pacientech s různým stupněm jaterního poškození a na 12 zdravých dobrovolnících sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota (medián) clearance lamotriginu byla 0,31, resp. 0,24, resp. 0,10 ml/min/kg ve skupinách s poruchou funkce jater stupně A, resp. B, resp. C (podle Child-Pughovy klasifikace) ve srovnání s 0,34 ml/min/kg ve skupině zdravých dobrovolníků. Úvodní, vzestupné a udržovací dávky by obecně měly být snížené u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Neklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity a hodnocení kancerogenního potenciálu neodhalily žádné zvláštní riziko pro člověka.

Studie reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků neprokázaly teratogenní účinky, ale bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a opožděná osifikace skeletu při vystavení nižším nebo stejným dávkám očekávaným u klinické expozice. Vyšší expoziční hladiny nemohly být testovány na zvířatech vzhledem k maternální toxicitě, teratogenní potenciál lamotriginu nebyl určen pro dávky vyšší než odpovídají klinické expozici.

Při podání lamotriginu v pozdějším období gestace byla pozorována u potkanů zvýšená fetální a postnatální mortalita. Tyto účinky byly pozorovány při dávkách nižších než očekávané klinické expozici.

U mladých potkanů byl pozorován vliv na učení v Bielově testu bludiště, mírné zpoždění v oddělení žaludu od předkožky, na průchodnost vagíny a snížení postnatálního tělesného váhového přírůstku u F1 zvířat při expozici nižší než u terapeutických expozicí u dospělých lidí, na základě plochy povrchu těla.

V experimentálních studiích na zvířatech nebylo pozorováno zhoršení fertility způsobené lamotriginem. Lamotrigin snížil u potkanů hladiny kyseliny listové u plodu. Nedostatek kyseliny listové je pravděpodobně spojen se zvýšeným rizikem výskytu vrozených malformací u zvířat i u lidí.

Lamotrigin způsobil inhibici závislou na dávce u koncového hERG kanálu u lidských zárodečných ledvinových buněk. IC50 bylo přibližně devětkrát nad maximální terapeutickou koncentrací. Lamotrigin nezpůsobil prodloužení intervalu QT u zvířat při vystavení přibližně dvojnásobné maximální terapeutické koncentraci. V klinických studiích nebyl přítomen žádný klinicky významný účinek lamotriginu na interval QT u zdravých dospělých dobrovolníků (viz bod 5.1).

Studie *in vitro* ukazují, že lamotrigin vykazuje antiarytmickou aktivitu třídy IB v terapeuticky relevantních koncentracích. Inhibuje lidské srdeční sodíkové kanály s rychlým nástupem a kompenzací kinetiky a silnou závislostí na napětí, stejně jako jiná antiarytmika třídy IB. Při terapeutických dávkách lamotrigin nezpomalil komorové vedení (nedošlo k rozšíření QRS) u zdravých jedinců v důkladné studii QT; nicméně u pacientů s klinicky významným strukturálním nebo funkčním srdečním onemocněním by mohl lamotrigin potenciálně zpomalit vedení komor (rozšířit QRS) a vyvolat proarytmii (viz bod 4.4).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

25, 50 a 100mg tablety:
monohydrát laktózy;
mikrokrystalická celulóza;
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A);
povidon K30;
žlutý oxid železitý (E172);
magnesium-stearát.

5mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
uhličitan vápenatý;
částečně substituovaná hyprolóza;
křemičitan hořečnato-hlinitý;
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A);
povidon K30;
magnesium-stearát;
sodná sůl sacharinu;
aroma černého rybízu.

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

Blistr
25, 50 a 100mg tablety
5mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
3 roky

Lahvička
5mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tyto léčivé přípravky nevyžadují žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

25mg tablety:
PVC/Al blistr nebo dětský bezpečnostní PVC/Al blistr.

Balení po 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 nebo 100 tabletách.

PVC/Al blistr:

Starter pack po 21 nebo 42 tabletách.

50mg tablety:
PVC/Al blistr nebo dětský bezpečnostní PVC/Al/papírový blistr.

Balení po 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 nebo 100 tabletách.

PVC/Al blistr:

Starter pack po 42 tabletách.

100mg tablety:
PVC/Al blistr nebo dětský bezpečnostní PVC/Al/papírový blistr.

Balení po 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 nebo 100 tabletách.

5mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
PVC/PVDC/Al blistr

Balení po 10, 14, 28, 30, 42, 50 nebo 56 žvýkacích/dispergovatelných tabletách.

5mg žvýkací/dispergovatelné tablety:
HDPE lahvička s uzávěrem opatřeným dětskou pojistkou.

Balení po 14, 28, 30, 42, 56 nebo 60 žvýkacích/dispergovatelných tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

GlaxoSmithKline Trading Services Limited
12 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lamictal 25 mg tablety	21/802/92-A/C
Lamictal 50 mg tablety	21/802/92-B/C
Lamictal 100 mg tablety	21/802/92-C/C
Lamictal 5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety	21/483/96-A/C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace:

Lamictal 25 mg tablety	16. 12. 1992
Lamictal 50 mg tablety	16. 12. 1992
Lamictal 100 mg tablety	16. 12. 1992
Lamictal 5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety	14. 8. 1996

Datum posledního prodloužení registrace:

Lamictal 25 mg tablety	27. 4. 2009
Lamictal 50 mg tablety	27. 4. 2009
Lamictal 100 mg tablety	27. 4. 2009

Lamictal 5 mg žvýkací/dispergovatelné tablety 27. 4. 2009

10. DATUM REVIZE TEXTU

16. 6. 2025