

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamotrigine Neuraxpharm 25 mg tablety
Lamotrigine Neuraxpharm 50 mg tablety
Lamotrigine Neuraxpharm 100 mg tablety
Lamotrigine Neuraxpharm 200 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta přípravku Lamotrigine Neuraxpharm 25 mg tablety obsahuje lamotriginum 25 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 46,312 mg laktózy v 1 tabletě.

Jedna tableta přípravku Lamotrigine Neuraxpharm 50 mg tablety obsahuje lamotriginum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 92,625 mg laktózy v 1 tabletě.

Jedna tableta přípravku Lamotrigine Neuraxpharm 100 mg tablety obsahuje lamotriginum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 185,250 mg laktózy v 1 tabletě.

Jedna tableta přípravku Lamotrigine Neuraxpharm 200 mg tablety obsahuje lamotriginum 200 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: 370,500 mg laktózy v 1 tabletě.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Lamotrigine Neuraxpharm 25 mg tablety: světle žluté, kulaté, ploché, nepotahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou, o průměru 6,03-6,67 mm

Lamotrigine Neuraxpharm 50 mg tablety: světle žluté, kulaté, ploché, nepotahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou, o průměru 7,54-8,34 mm

Lamotrigine Neuraxpharm 100 mg tablety: světle žluté, kulaté, ploché, nepotahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou, o průměru 9,80-10,84 mm

Lamotrigine Neuraxpharm 200 mg tablety: světle žluté, kulaté, ploché, nepotahované tablety, z jedné strany s půlicí rýhou, o průměru 12,32-13,08 mm

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

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. Lamotrigine Neuraxpharm 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 I, kteří mají převážně depresivní epizody (viz bod 5.1).

Lamotrigine Neuraxpharm není indikován k akutní léčbě epizod mánie nebo deprese.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Znovuzahájení léčby

Při znovuzahájení léčby u pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu přestali užívat přípravek Lamotrigine Neuraxpharm, má 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 má probíhat zvyšování dávek k dávce udržovací. Pokud je interval od ukončení podávání lamotriginu delší než pět poločasů (viz bod 5.2), má být dávka přípravku Lamotrigine Neuraxpharm zvyšována na udržovací dávku podle příslušného schématu.

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

Epilepsie

Doporučené zvyšování dávek 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. Vzhledem k riziku vzniku vyrážky nemá být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

Pokud jsou souběžné AED vysazeny, nebo jiné AED/léčivé přípravky přidány 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.
Přídavná 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.
Přídavná 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.

Přídavná 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 celková denní dávka 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 ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 0,6 mg/kg/den, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídavná 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 ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 0,3 mg/kg/den, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídavná 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 ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 1,2 mg/kg/den, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 400 mg/den.
Přídavná 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.	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)	1-10 mg/kg/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 0,6 mg/kg/den, 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.			
* Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát 1 mg a více, ale méně než 2 mg, lze 2 mg lamotriginu v prvních dvou týdnech užívat obden. Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát menší než 1 mg, lamotrigin se nemá podávat.			

****K léčbě malých dětí se musí použít jiné přípravky s nižším obsahem lamotriginu v jedné tabletě.**

Aby se u dětí zajistily terapeutické dávky, je nutné průběžně sledovat jejich 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 přídavné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání antiepileptik může být ukončeno a pacienti mohou pokračovat v monoterapii lamotriginem.

Pediatrická populace

Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídavné léčby epilepsie s parciálními záchvaty dětem ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4).

Nejsou žádné údaje o podávání u dětí do 1 měsíce. Lamotrigin se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto o léčbě, 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 (tabulka 3), po které jiné psychotropní přípravky a/nebo antiepileptika mohou být vysazeny, je-li to z klinického hlediska indikováno (tabulka 4). Úprava dávky následující po přidání dalších psychotropních přípravků a/nebo antiepileptik je rovněž uvedena níže (tabulka 5). Vzhledem k riziku výskytu vyrážky nemá 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	Cílová 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 další současně podávanou 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.
Přídavná 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 (rozděleně 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 dávky 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.

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před vysazením)	1. týden (začátek vysazování léčby)	2. týden	3. týden (a další)*
Vysazování léčby valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizující dávka, nepřekračuje se zvýšení o více než	100 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách).	

100 mg/týden.	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den	Udržovat tuto dávku (400 mg/den)
Vysazování induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení následujících přípravků: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru.	400 mg/den	400 mg/den	300 mg/den	200 mg/den
	300 mg/den	300 mg/den	225 mg/den	150 mg/den
	200 mg/den	200 mg/den	150 mg/den	100 mg/den
Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují lamotriginovou glukuronidaci (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení přípravků, které výrazně neinhibují ani neindukují lamotriginovou glukuronidaci.	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (dávka 200 mg/den rozdělená ve dvou dílčích dávkách) (dávkovací rozmezí 100 až 400 mg/den).			
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.				

* 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:

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před nasazením přídatné léčby)	1. týden (začátek s přídatnou léčbou)	2. týden	3. týden a další
Přidání valproátu (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5), v závislosti na				

původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu.	200 mg/den	100 mg/den	Udržovat tuto dávku (100 mg/den).	
	300 mg/den	150 mg/den	Udržovat tuto dávku (150 mg/den).	
	400 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den).	
Přidání induktorů lamotriginové glukuronidace pacientům NEužívajícím valproát (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při přidání následujících přípravků bez valproátu: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	200 mg/den	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den
	150 mg/den	150 mg/den	225 mg/den	300 mg/den
	100 mg/den	100 mg/den	150 mg/den	200 mg/den
Přidání přípravků, které výrazně NEinhibují, nebo NEindukují lamotriginovou glukuronidaci (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit při přidání jiných přípravků, které výrazně neinhibují, nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci.	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den; dávkovací rozmezí 100-400 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 lamotriginu doporučený pro kombinaci s valproátem.				

Ukončení podávání přípravku Lamotrigine Neuraxpharm 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 Lamotrigine Neuraxpharm bez postupného snižování dávek.

Děti a dospívající do 18 let věku:

Přípravek Lamotrigine Neuraxpharm se nedoporučuje podávat dětem do 18 let, protože randomizovaná vyřazovací studie neprokázala významnou účinnost a ukázala zvýšené hlášení suicidality (viz body 4.4 a 5.1).

Obecná doporučení pro dávkování přípravku Lamotrigine Neuraxpharm u zvláštních skupin pacientů

Ženy užívající hormonální antikoncepci

Užívání kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) přibližně dvojnásobně zvyšuje clearance lamotriginu vedoucí ke snížení hladin 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 se má zvážit jako první volba antikoncepce, jejíž režim nezahrnuje týden bez medikace (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 nemá překročit toto rozmezí, pokud klinická odpověď nepodpoří výraznější zvýšení. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před a po zahájení užívání hormonální antikoncepce mohou být brána jako potvrzení, že je původní koncentrace lamotriginu udržována. Je-li to nutné, dávka má být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejichž režim zahrnuje jeden týden bez medikace („týden bez tablet“), monitorování plazmatické hladiny lamotriginu má být provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto jako lék první volby má 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 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“), má 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 nemají být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci

Zvyšování dávky má 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 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 glukuronidace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává atazanavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se atazanavir/ritonavir vysazuje. Před 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 glukuronidace, může být nutné dávku lamotriginu zvýšit, pokud se k léčbě přidává lopinavir/ritonavir, nebo snížit, pokud se lopinavir/ritonavir vysazuje. Před 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 Lamotrigine Neuraxpharm pacientům s renálním selháním je třeba zvýšená obezřetnost. U pacientů v terminálním stadiu 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 %. Postupně zvyšované a udržovací dávky mají být upraveny podle klinické odezvy (viz bod 5.2).

Způsob podání

Perorální podání.

Lamotrigine Neuraxpharm lze užívat s jídlem nebo bez jídla.

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 vyrážky vyžadující hospitalizaci a ukončení podávání lamotriginu. Tyto reakce zahrnují potenciálně život ohrožující vyrážky, jako jsou Stevens-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS), také známá jako hypersenzitivní syndrom (HSS) (viz bod 4.8).

Incidence závažných kožních vyrážek při užívání doporučených dávek lamotriginu u dospělých s epilepsií ve studiích byla přibližně 1 : 500. Přibližně polovina z těchto případů byla hlášena jako Stevens-Johnsonův syndrom (1 z 1000 pacientů). V klinických studiích u pacientů s bipolární poruchou se závažná kožní vyrážka vyskytla přibližně u 1 z 1000 pacientů.

U dětí je riziko závažných kožních vyrážek vyšší než u dospělých. Dostupné údaje z několika studií naznačují, že incidence vyrážek vyžadujících hospitalizaci je u epileptických 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 vyrážka s horečkou, lékaři pomýšleli na možnou reakci na lamotigin.

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 současným podáváním valproátu (viz bod 4.2).

Rovněž se doporučuje opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo vyrážky po jiných antiepileptikách, jelikož četnost nezávažných vyrážek při léčbě lamotriginem byla přibližně trojnásobná u těchto pacientů, 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 i dospělé), u kterých se vyvine exantém, je nutno bez průtahů vyšetřit a okamžitě u nich zastavit aplikaci přípravku Lamotrigine Neuraxpharm, dokud není zcela jasné, že exantém nesouvisí s lamotriginem. Doporučuje se, aby Lamotrigine Neuraxpharm 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, lamotigin 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 nabývá 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 známky a příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jinou jejich příčinu, má se zastavit podávání přípravku Lamotrigine Neuraxpharm.

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, se lamotrigin již nemá 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).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

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 pacientů hlášen výskyt sebevražedných představ a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování. Mechanismus vzniku tohoto rizika není znám a dostupné údaje nevyklučují možnost zvýšeného rizika u lamotriginu.

Proto mají být pacienti sledováni se zaměřením na výskyt sebevražedných představ a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby, které o pacienty pečují) mají 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 suicidalitu bez ohledu na to, zda užívají nebo neužívají přípravky k léčbě bipolární poruchy, včetně přípravku Lamotrigine Neuraxpharm. Proto pacienti užívající přípravek Lamotrigine Neuraxpharm k léčbě bipolární poruchy mají 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, mohou být vystaveni většímu riziku sebevražedných myšlenek nebo sebevražedných pokusů, a proto mají 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.

Hormonální antikoncepce

Vliv hormonální antikoncepce na účinnost lamotriginu

U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance lamotriginu vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu (viz bod 4.5). Snížení hladin lamotriginu bylo spojeno se ztrátou kontroly záchvatů. Po titraci může být ve většině případů 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 účinky 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 mohou být spojovány s nežádoucími účinky. Proto má být jako první volba zváženo podávání hormonální antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody).

Interakce mezi jinými druhy perorální antikoncepce, nebo léčbou HRT a lamotriginem nebyly studovány, 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 přípravky s lamotriginem. Pacientky mají být proto 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 jednorázové aplikace však lamotrigin u lidí nevyvolal významné změny koncentrace hemoglobinu, středního 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 u subjektů 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 pacientů potřebná zvláštní opatrnost.

Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

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

EKG typu Brugada

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typickým EKG typu Brugada. U pacientů s Brugada syndromem se má použití lamotriginu pečlivě zvážit.

Pediatrická populace

Vývoj u dětí

Nejsou dostupné údaje ohledně vlivu lamotriginu na růst, sexuální dozrávání, kognitivní, emocionální a behaviorální vývoj u dětí.

Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií

Tak jako je tomu u ostatních antiepileptik, náhlé ukončení podávání přípravku Lamotrigine Neuraxpharm může vyprovokovat rebound epileptické záchvaty. Pokud nejsou bezpečnostní důvody (například exantém) k náhlému vysazení, má se přípravek Lamotrigine Neuraxpharm 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 záchvatů místo zlepšení. U pacientů s více než jedním typem záchvatů má být zvážen přínos kontroly jednoho typu záchvatu oproti pozorovanému zhoršení u jiného typu záchvatu.

Lamotrigin může zhoršit myoklonické záchvaty.

Dosavadní údaje poukazují na to, že klinické odpovědi na kombinaci s induktory enzymů jsou menší, než na kombinaci s antiepileptikem neindukujícím enzymy. Příčina není známa.

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

Opatření spojená s bipolární poruchou

Děti a dospívající ve věku do 18 let

U dětí a dospívajících s velkou depresivní poruchou a jinými psychiatrickými poruchami je léčba antidepresivy spojená se zvýšeným rizikem výskytu sebevražedného myšlení a chování.

Tablety přípravku Lamotrigine Neuraxpharm obsahují laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

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 vlastní metabolismus, ale tento efekt je mírný a pravděpodobně bez signifikantních klinických důsledků.

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. Kromě toho tato tabulka uvádí ta léčiva, u kterých byl prokázán malý nebo žádný vliv na koncentraci lamotriginu. Obecně se neočekává, že by souběžné podávání těchto léčiv mělo jakýkoli klinický dopad. Nicméně by měla být věnována zvýšená pozornost pacientům, jejichž epilepsie je citlivá na kolísání hladiny lamotriginu.

Tabulka 6: působení jiných léčivých přípravků na glukuronidaci lamotriginu

Přípravky, které signifikantně inhibují glukuronidaci lamotriginu	Přípravky, které signifikantně indukují glukuronidaci lamotriginu	Přípravky, které nemají signifikantní inhibiční ani indukční účinek na glukuronidaci lamotriginu
valproát	atazanavir/ritonavir* karbamazepin kombinace ethinylestradiol/ levonorgestrel** lopinavir/ritonavir fenobarbital fenytoin primidon	aripiprazol bupropion felbamát gabapentin lacosamid levetiracetam lithium olanzapin

	rifampicin	oxkarbazepin paracetamol perampanel pregabalin topiramát zonisamid
--	------------	---

*Doporučení pro dávkování (viz bod 4.2). Pro ženy užívající hormonální antikoncepci, viz též bod 4.4 Hormonální antikoncepce.

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).

Některá antiepileptika (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon) s vlastnostmi induktorů hepatálních enzymů biotransformujících léčiva indukují glukuronidaci lamotriginu a urychlují metabolizaci lamotriginu. U pacientů souběžně užívajících léčbu s fenytoinem, karbamazepinem, fenobarbitalem nebo primidonelem je třeba použít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

U pacientů užívajících karbamazepin byly po přidatném zavedení lamotriginové terapie hlášeny nežádoucí účinky ze strany centrálního nervového systému zahrnující závratě, ataxii, diplopii, rozmazané vidění a nauzeu. 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 1200 mg oxkarbazepinu ale oxkarbazepin neovlivňoval metabolismus lamotriginu a lamotrigin neovlivňoval metabolismus oxkarbazepinu. Proto u pacientů užívajících souběžnou léčbu s oxkarbazepinem se má použít léčebný režim pro lamotrigin v podpůrné léčbě bez valproátu a bez induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dobrovolnících se současné užívání felbamátu (1 200 mg dvakrát denně) s lamotriginem (100 mg dvakrát denně po dobu 10 dnů) neprojevovalo 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 změně zdánlivé clearance lamotriginu.

V průběhu placebem kontrolovaných klinických studií byly posouzeny potenciální lékové interakce mezi levetiracetamem a lamotriginem pomocí sledování plazmatických koncentrací obou látek. Tyto údaje ukazují, že lamotrigin neovlivňuje farmakokinetiku levetiracetamu a levetiracetam neovlivňuje farmakokinetiku lamotriginu.

Minimální plazmatické koncentrace lamotriginu v ustáleném stavu nebyly ovlivněny souběžným podáním pregabalínu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalínem 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 lacosamidu (200, 400 nebo 600 mg/den).

V souhrnné analýze dat získaných ze tří placebem kontrolovaných klinických studií sledujících podpůrnou léčbu perampanelem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonickoklonickými 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 vazebného místa na proteinech.

Interakce zahrnující jiné psychoaktivní přípravky

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

Opakované podání perorální dávky bupropionu nemělo statisticky významný účinek na farmakokinetiku jedné dávky lamotriginu u 12 dobrovolníků a vedly 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 vliv 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 spavost, ve srovnání s 1 z 20 v případech, kdy byl risperidon podán samostatně a žádným, pokud byl samostatně podán lamotrigin.

Ve studii hodnotící 18 dospělých pacientů s bipolární 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 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 lamotigin 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 perorální 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 hormonální antikoncepce

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 studiích na 10 mužských dobrovolnicích zvyšoval rifampicin clearance lamotriginu a snižoval poločas lamotriginu vzhledem k indukci jaterních enzymů odpovědných za glukuronidaci. U pacientů, kterým je současně podáván rifampicin, se má použít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dobrovolnicích snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukci glukuronidace. U pacientů užívajících současně léčbu s lopinavirem/ritonavirem se má použít 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 (jednorázová dávka 100 mg) průměrně o 32 % resp. 6 %. U pacientů, kteří dostávají souběžnou léčbu atazanavirem/ritonavirem, je třeba použít vhodný léčebný režim (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 *in vitro* silnější inhibitor OCT 2 než cimetidin, s hodnotami IC₅₀: 53,8 μmol resp. 186 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 Fertilita, 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 antiepileptících.

Riziko spojené s užíváním lamotriginu

Těhotenství

Údaje získané z rozsáhlého souboru těhotných žen, které dostávaly lamotrigin v monoterapii v průběhu prvního trimestru těhotenství (více než 8700), nenasvědčují zásadnímu zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpových vad obličeje. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Je-li léčba přípravkem Lamotrigine Neuraxpharm 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 embryofetálního poškození cestou snížení hladiny kyseliny listové (viz bod 4.4). Při plánování těhotenství a v časném období těhotenství má být zváženo podávání kyseliny listové.

Fyziologické změny během těhotenství mohou ovlivnit hladiny lamotriginu a/nebo jeho terapeutický účinek. V průběhu těhotenství bylo pozorováno snížení plazmatické 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 sérové hladiny lamotriginu mají 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 po porodu mají být sledovány nežádoucí účinky spojené s dávkou.

Kojení

Bylo zaznamenáno, že lamotrigin proniká do mateřského mléka ve velmi variabilních koncentracích, což má za následek, že celkové hladiny lamotriginu u kojenců dosahují až přibližně 50 % hodnot zaznamenaných u matky. Proto mohou u některých kojenců sérové koncentrace lamotriginu dosahovat hodnot, při kterých se již objevují farmakologické účinky.

Je třeba zvážit možné přínosy kojení oproti možnému riziku nežádoucích účinků, jež by se mohly vyskytnout u kojence. Pokud se žena rozhodne kojit, zatímco užívá lamotrigin, je třeba kojence sledovat pro možný výskyt nežádoucích účinků, 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 užívající Lamotrigine Neuraxpharm k léčbě epilepsie 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 pocíťované 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 Lamotrigine Neuraxpharm.

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 klasifikaci nežádoucích účinků byla použita následující konvence:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\,000$ 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)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie ¹	Není známo
	Pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní syndrom 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 vzácné
	Somnolence ^{†§} , závrat ^{†§} , tremor [†] , nespavost [†] , agitovanost [§]	Časté
	Ataxie [†]	Méně časté
	Nystagmus [†] , aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Nestabilita, 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 tkáň	Kožní vyrážka ^{5†§}	Velmi časté
	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté
	Stevens–Johnsonův syndrom [§]	Vzácné

	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie [§] Lupoidní reakce	Časté 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

¹Abnormální hematologické nálezy a lymfadenopatie mohou, ale nemusí být spojeny s lékovou reakcí s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS)/syndromem přecitlivělosti (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití a Poruchy imunitního systému).

²Exantém byl hlášen také jako součást tohoto syndromu, také známého jako DRESS. Tento stav je charakterizovaný proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, faciální edém a abnormální hematologické, jaterní a ledvinové nálezy. Tento syndrom může nabýt nejruznějších 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 známky a příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, má se zastavit podávání přípravku Lamotrigine Neuraxpharm (viz bod 4.4.).

³Tyto 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.

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

⁵V 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 lamotriginem a vymizela po ukončení této léčby (viz bod 4.4).

Byly hlášeny závažné potenciálně život ohrožující kožní vyrážky zahrnující Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom) a léková reakce s eosinofilií 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 na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Příznaky a známky:

Bylo hlášeno akutní požití dávek přesahujících deseti až dvacetinásobek maximální terapeutické dávky, včetně fatálních případů. Příznaky předávkování zahrnovaly nystagmus, ataxii, poruchy vědomí, grand mal záchvaty a kóma. U předávkovaných pacientů bylo také pozorováno prodloužení komplexu QRS (zpoždění přenosu komorového vzruchu).

Prodloužení komplexu QRS na více než 100 ms může být spojeno se závažnější toxicitou.

Léčba:

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 (aktivní uhlí). Další léčba se odvíjí od klinického stavu pacienta. 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 s poruchou funkce 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 napětově závislým („use- and voltage-dependent“) blokátorem napětově řízených sodíkových kanálů. Blokuje rychle opakované výboje akčních potenciálů na neuronech a inhibuje uvolňování glutamátu (neurotransmitter, který hraje klíčovou úlohu ve vzniku epileptických záchvatů). Tyto účinky pravděpodobně přispívají k antikonvulzivním vlastnostem lamotriginu.

Na rozdíl od toho nebyl mechanismus, kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy, stanoven, ačkoliv je patrně důležitá interakce s napětově 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 1000 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 jednorázové 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.

Klinická účinnost a bezpečnost

Klinická účinnost a bezpečnost u dětí ve věku 1 až 24 měsíců

Účinnost a bezpečnost přidatné léčby u pacientů ve věku 1 až 24 měsíců s parciálními záchvaty byla sledována 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. Tablety obsahující 2 mg lamotriginu jsou tablety obsahující nejnižší dávku lamotriginu dostupné na trhu. Proto by standardní dávkovací schéma mělo být v některých případech přizpůsobeno během fáze titrace dávky (například podáním tablety s 2 mg lamotriginu obden, pokud je vypočítaná dávka nižší než 2 mg). Plazmatické hladiny byly měřeny na konci 2. týdne titrace, a následující dávka byla buď snížena, nebo nebyla zvýšena, 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. Třicet osm respondérů (> 40% snížení četnosti výskytu záchvatů) bylo randomizováno k léčbě placebem nebo k pokračování léčby lamotriginem. Poměr 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.

Celkový počet 256 jedinců ve věku mezi 1 až 24 měsíci bylo vystaveno lamotriginu v dávkovém rozmezí 1 až 15 mg/kg/den po více než 72 týdnů. Bezpečnostní profil lamotriginu byl u dětí ve věku 1 měsíce až 2 roky podobný profilu u starších dětí kromě toho, že bylo klinicky signifikantní zhoršení záchvatů (≥50 %) hlášeno častěji u dětí mladších 2 let (26 %) ve srovnání se staršími dětmi (14 %).

Klinická účinnost a bezpečnost u Lennox-Gastautova syndromu

Nejsou dostupné údaje pro monoterapii u záchvatů spojených s Lennox-Gastautovým syndromem.

Klinická účinnost v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou

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

SCAB2003 byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, dvojitě maskovanou (duble dummy), placebem a lithiem kontrolovanou, randomizovanou studií s fixní dávkou

zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurencí výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární poruchou I, u kterých v nedávné době proběhla, nebo v té době probíhala velká 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 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 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.

Děti (10-12 let věku) a dospívající (13-17 let)

Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, randomizovaná, vyřazovací studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost lamotriginu IR jako přídatné udržovací léčby k oddálení epizod poruch nálady dětí a dospívajících mužského a ženského pohlaví (ve věku 10-17 let), kteří byli diagnostikováni s bipolární poruchou I,

a u kterých byla zaznamenána úleva nebo zlepšení bipolární epizody během léčby lamotriginem v kombinaci s jiným současně podávaným antipsychotikem nebo jinými náladu stabilizujícími léky. Výsledek primární analýzy účinnosti (doba do výskytu bipolární epizody - TOBE) nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,0717$), takže účinnost nebyla prokázána. Kromě toho, bezpečnostní výsledky ukázaly nárůst hlášení sebevražedného chování u lamotriginem léčených pacientů: 5 % (4 pacienti) v lamotriginové větvi v porovnání s 0 u placeba (viz bod 4.2).

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.

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 přibližně 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 vzácně.

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 je 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 nejsou pravděpodobné interakce mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

Eliminace

Zdánlivá 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 vylučují stolicí. Clearance a poločas nezávisí na dávce. Zdánlivý plazmatický poločas eliminace u zdravých jedinců je odhadnut na přibližně 33 hodin (v rozsahu 14 až 103 hodin). 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 přibližně 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 průměrné hodnoty 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, kteří užívali podobné perorální dávky přepočtené na kg tělesné hmotnosti jako děti starší 2 let, byla clearance snižena 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. Interindividuální 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 10 kg budou pozorovány vyšší hladiny $C_{\max}$.

Starší pacienti

Výsledky farmakokinetické populační analýzy mladších a starších pacientů s epilepsií, zahrnutých do stejných studií ukazují, že clearance lamotriginu se klinicky významně nezměnila. Po jednorázových dávkách klesla zdánlivá 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 %, z 41 na 37 ml/min ve skupině mladších pacientů oproti starším pacientům. Navíc byla zkoumána farmakokinetika lamotriginu u 12 zdravých starších dobrovolníků po užití 150mg jednorázové dávky lamotriginu. Průměrná clearance u 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.

Porucha funkce ledvin

Dvanácti dobrovolníkům s chronickým renálním selháním a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům byla podávána jednorázová 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 hemodialýzy) ve srovnání 0,58 ml/min/kg u zdravých dobrovolníků. Průměrné poločasy eliminace byly 42,9 hodin (u pacientů s chronickým renálním selháním), 57,4 hodin (v období mezi hemodialýzami) a 13,0 hodin (v průběhu hemodialýzy) ve srovnání s 26,2 hodiny u zdravých dobrovolníků. Z celkového množství lamotriginu v těle bylo v průměru přibližně 20 % (rozmezí = 5,6 až 35,1) eliminováno hemodialýzou v průběhu

čtyř hodin. Úvodní dávka lamotriginu pro tyto pacienty se má řídit průvodní medikací. U pacientů s významnou poruchou funkce ledvin může být účinná snížená udržovací dávka (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Byla provedena farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou na 24 pacientech s různým stupněm poruchy funkce jater a na 12 zdravých dobrovolnících sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota (medián) zdánlivé clearance lamotriginu byla 0,31, resp. 0,24, resp. 0,10 ml/min/kg u pacientů 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 obecně mají být snižované 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, jako jsou dávky očekávané u klinické expozice. Vyšší expoziční hladiny nemohly být testovány na zvířatech vzhledem k závažnosti maternální toxicity, proto teratogenní potenciál lamotriginu nebyl určen pro dávky vyšší, než odpovídají klinické expozici.

Při podání lamotriginu v pozdějším období gestace a v průběhu raného období po porodu byla pozorována u potkanů zvýšená fetální a postnatální mortalita. Tyto účinky byly pozorovány při dávkách odpovídajících 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 váhového přírůstku u F1 zvířat při expozici nižší než u terapeutických expozic u dospělých lidí, v závislosti na ploše povrchu těla.

Ve 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 člověka.

Lamotrigin způsobil inhibici závislou na dávce u koncového hERG kanálu u lidských zárodečných ledvinových buněk. IC₅₀ byla přibližně devětkrát nad maximální terapeutickou koncentrací. Lamotrigin nezpůsobil prodloužení intervalu QT u zvířat při vystavení až 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).

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát laktosy
Mikrokrystalická celulóza
Žlutý oxid železitý (E 172)
Povidon K30
Sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
Magnesium-stearát
Mastek
Koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

5 let

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lamotrigine Neuraxpharm 25 mg: PVC/Al blistr. Balení po 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 a 100 tabletách.
Lamotrigine Neuraxpharm 50 mg: PVC/Al blistr. Balení po 14, 28, 30, 42, 50, 56, 90, 98 a 100 tabletách.
Lamotrigine Neuraxpharm 100 mg: PVC/Al blistr. Balení po 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98 a 100 tabletách.
Lamotrigine Neuraxpharm 200 mg: PVC/Al blistr. Balení po 28, 30, 42, 50, 56 a 100 tabletách.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
náměstí Republiky 1078/1
110 00 Praha 1 – Nové Město
Česká republika

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

25 mg: 21/461/16-C
50 mg: 21/462/16-C
100 mg: 21/463/16-C
200 mg: 21/464/16-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 30. 11. 2016

Datum posledního prodloužení registrace: 8. 7. 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

11. 10. 2023