

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamotrigin Aurovitas 25 mg tablety  
Lamotrigin Aurovitas 50 mg tablety  
Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety

### 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Lamotrigin Aurovitas 25 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje lamotriginum 25 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: laktosa 19 mg

Lamotrigin Aurovitas 50 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje lamotriginum 50 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: laktosa 38 mg

Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety  
Jedna tableta obsahuje lamotriginum 100 mg.  
Pomocné látky se známým účinkem: laktosa 76 mg, hlinitý lak oranžové žluti 0,2 mg

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

Lamotrigin Aurovitas 25 mg tablety:  
Bílé až téměř bílé, nepotahované tablety ve tvaru štítu s vyrytým „D“ a „93“ na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně.  
Tablety lze dělit na dvě stejné dávky.

Lamotrigin Aurovitas 50 mg tablety:  
Bílé až téměř bílé, nepotahované tablety ve tvaru čtverce se zaoblenými rohy s vyrytým „D“ na vypouklé straně a „97“ na ploché straně.

Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety:  
Broskvové, žíhané nepotahované tablety ve tvaru štítu s vyrytým „D“ a „94“ na jedné straně a půlicí rýhou na druhé straně.  
Tablety lze dělit na dvě stejné dávky

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikace

##### Epilepsie

##### Dospělí a dospívající od 13 let

- Přídavná léčba nebo monoterapie parciálních a generalizovaných záchvatů, včetně tonicko-klonických záchvatů.

- Záchvaty spojené s Lennox-Gastautovým syndromem. Přípravek Lamotrigin Aurovitas 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 parciálních a generalizovaných záchvatů, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spjatých s Lennox-Gastautovým syndromem.
- Monoterapie u záchvatů typických absencí.

#### Bipolární afektivní porucha

##### Dospělí od 18 let

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

Lamotrigin Aurovitas není indikován k akutní léčbě epizod mánie nebo deprese.

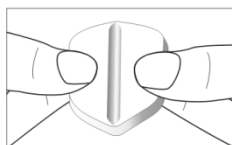
## 4.2 Dávkování a způsob podání

### Dávkování

#### Lamotrigin Aurovitas 25 mg tablety

Tablety přípravku Lamotrigine se mají polykat celé. Pokud je nutné tabletu rozpůlit (v případě poloviční dávky nebo pro snadnější polykání), půlky tablet se mají také polykat celé a nemají se žvýkat nebo drtit. K půlení použijte dělič (půlič) tablet. Případně uchopte tabletu půlicí rýhou směrem nahoru, držte horní i spodní stranu tablety mezi palcem a ukazováčkem na obou stranách půlicí rýhy (viz obr. A) a tlakem směrem dolů a od půlicí rýhy rozpulte tabletu tak, aby se začala půlit na straně půlicí rýhy. Při půlení nadržte tabletu na koncích půlicí rýhy (viz obr. B), mohlo by dojít k rozdrobení.

**Obr. A**



**Obr.B**



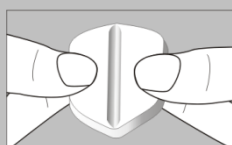
#### Lamotrigin Aurovitas 50 mg tablety

Tablety přípravku Lamotrigine se mají polykat celé a nemají se žvýkat ani drtit.

#### Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety

Tablety přípravku Lamotrigine se mají polykat celé. Pokud je nutné tabletu rozpůlit (v případě poloviční dávky nebo pro snadnější polykání), půlky tablet se mají také polykat celé a nemají se žvýkat nebo drtit. K půlení použijte dělič (půlič) tablet. Případně uchopte tabletu půlicí rýhou směrem nahoru, držte horní i spodní stranu tablety mezi palcem a ukazováčkem na obou stranách půlicí rýhy (viz obr. A) a tlakem směrem dolů a od půlicí rýhy rozpulte tabletu tak, aby se začala půlit na straně půlicí rýhy. Při půlení nadržte tabletu na koncích půlicí rýhy (viz obr. B), mohlo by dojít k rozdrobení.

**Obr. A**



**Obr.B**



Jestliže se vypočtená 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.

Pro dávky, které nelze realizovat pomocí tohoto léčivého přípravku, jsou k dispozici další síly tohoto přípravku, jiné lékové formy nebo jiné přípravky.

#### Znovuzahájení léčby

Při znovuzahájení léčby u pacientů, kteří z jakéhokoliv důvodu přestali užívat přípravek Lamotrigin Aurovitas, má předepisující lékař posoudit potřebu zvyšování dávky až po dávku udržovací, protože riziko závažné vyrážky je spojeno s vysokými úvodními dávkami a s překročením doporučeného postupného zvyšování dávek lamotriginu (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), Lamotrigin Aurovitas má být zvyšován na udržovací dávku podle příslušného schématu.

Jestliže očekávaný přínos nepřeváží možné riziko, doporučuje se, aby Lamotrigin Aurovitas 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 uvedené níže. V důsledku rizika vzniku vyrážky nemají být úvodní dávka a následné stupňování dávky překročeny (viz bod 4.4).

Pokud byly souběžně podávány AED vysazeny, nebo jiné AED/léčivé přípravky přidány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, má se zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
<b>Monoterapie:</b>	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 maximálně o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.  Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 500 mg
<b>Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5)</b>			
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 maximálně o 25 až 50 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			

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 maximálně o 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.  Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 700 mg
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
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 maximálně o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným 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
<b>Monoterapie u záchvatů v podobě absencí</b>	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 dílčích dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené maximálně o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
<b>Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5)</b>			
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 dílčích dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené maximálně o 0,3 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 200 mg/den.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			

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 dílčích dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené maximálně o 1,2 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 400 mg/den.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými léčivými 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 do dvou dílčích dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené maximálně o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 200 mg/den.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem			
* POZNÁMKA: Doporučené dávkovací schéma pro děti nemusí být dosažitelné s dostupnými silami tohoto přípravku.			

\*\*Pokud nelze vypočtené dávky lamotriginu dosáhnout pomocí celých tablet, dávka by měla 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 přídavné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání antiepileptik může být ukončeno, a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem Lamotrigin Aurovitas.

#### Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídatné léčby parciálních záchvatů 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. Lamotrigin Aurovitas se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je přesto na základě klinické potřeby 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 léčivé 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 nemají být úvodní dávka a následné zvyšování dávky překročeny (viz bod 4.4).

Tabulka 3: dospělí od 18 let - doporučené zvyšování dávek až po udržovací celkovou denní stabilizující dávku u léčených pro bipolární afektivní poruchu

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Stabilizující dávka (6. týden)*
---------------	---------------	---------------	----------	---------------------------------

<b>Monoterapie s lamotriginem, NEBO přídatnou terapií BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):</b>				
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 – obvykle cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  Dávky v rozmezí 100 až 400 mg/den užití v klinických studiích)
<b>Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):</b>				
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 - obvykle 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
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):</b>				
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), se má zvyšovat dávkování lamotriginu způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

\*Cílová stabilizační dávka závisí na klinické odpovědi.

Tabulka 4: dospělí od 18 let - udržovací stabilizující celková denní dávka u bipolární afektivní 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 dále*
<b>Vysazování léčby valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), závisící na původní dávce lamotriginu:</b>				
Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizující dávka, nepřekračuje se zvýšení o více než 100 mg/týden	100 mg/den	200 mg/den	Udržovací dávka (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	
	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den	Udržovací dávka (400 mg/den)
<b>Vysazování induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5), závisící na původní dávce lamotriginu:</b>				

Tento dávkovací režim má být použit při vysazení následujících látek: 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
<b>Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují lamotriginovou glukuronidaci (viz bod 4.5):</b>				
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 léčivých přípravků u léčených pro bipolární afektivní poruchu:*

S nastavením denní dávky lamotriginu při přidání jiných léčivých přípravků nejsou klinické zkušenosti. Nicméně, na základě interakčních studií s jinými léčivými 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 dále
<b>Přidání valproátu</b> (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5), závislé 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	Udržovací dávkování (100 mg/den)	
	300 mg/den	150 mg/den	Udržovací dávkování (150 mg/den)	
	400 mg/den	200 mg/den	Udržovací dávkování (200 mg/den)	
<b>Přidání induktorů lamotriginové glukuronidace pacientům NEužívajícím valproát</b> (viz bod 4.5), závislé na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při přidání následujících látek bez valproátu: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	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
<b>Přidání léčivých přípravků BEZ signifikantní inhibice, nebo indukce lamotriginové glukuronidace</b> (viz bod 4.5):				

Tento dávkovací režim má být použit při přidání jiných léčivých přípravků bez signifikantní inhibice, nebo indukce lamotriginové glukuronidace	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 známa (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu řídit způsobem doporučeným pro kombinaci s valproátem.	

#### *Ukončení podávání lamotriginu pacientům s bipolární afektivní poruchou*

Při náhlém vysazení lamotriginu se v klinických studiích v porovnání s placebem neprokázal zvýšený výskyt zhoršení nebo vzniku nežádoucích účinků. Proto pacienti mohou ukončit léčbu přípravkem Lamotrigin Aurovitas bez postupného snižování dávek.

#### *Pediatrická populace*

Přípravek Lamotrigin Aurovitas se nedoporučuje podávat dětem do 18 let, protože randomizovaná vyřazovací studie nedemonstrovala významnou účinnost a ukázala zvýšené hlášení suicidality (viz bod 4.4 a 5.1).

#### Obecná doporučení pro dávkování přípravku Lamotrigin Aurovitas 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 dvojnásobná) 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 zvažovat užívání antikoncepce bez týdne bez medikace, jako léčbu první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

##### *Začátek léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají inductory 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 léčby („týden bez tablet“), má být monitorování plazmatické hladiny lamotriginu provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. v 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto má jako lék první volby být zvažována antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5)

##### *Ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají inductory 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. v 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzoroky 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*  
Přízpusobení 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 nutná dávka 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 nutná dávka 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 nutná dávka 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 nutná dávka 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*

Pacientům s renálním selháním je třeba podávat přípravek Lamotrigin Aurovitas se zvýšenou obezřetností. U pacientů s terminálním stádiem renálního selhání se úvodní dávky lamotriginu mají řídit průvodní medikací. Snížení udržovací dávky je zapotřebí u pacientů s významnou poruchou renálních funkcí (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 (Child-Pughova třída B) přibližně o 50 %, u pacientů s těžkou poruchou funkce jater (Child-Pughova třída C) přibližně o 75 %. Zvyšované a udržovací dávky mají být upraveny podle klinické odezvy (viz bod 5.2).

#### **4.3 Kontraindikace**

Lamotrigin Aurovitas 25 mg a 50 mg tablety

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

Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety

Hypersenzitivita na lamotrigin, hlinitý lak oranžové žlutí 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 hypersenzitivní syndrom (HSS) (viz bod 4.8).

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí. Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvních týdnech léčby.

Incidence závažných kožních reakcí při užívání doporučených dávek lamotriginu u dospělých s epilepsií ve studiích byla přibližně 1 z 500. Přibližně polovina z těchto případů byla hlášena jako Stevensův-Johnsonův syndrom (1 z 1000 pacientů). V klinických studiích u pacientů s bipolární poruchou se výskyt závažných kožních reakcí pohyboval přibližně 1 z 1000 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 z 300 až 1 z 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 vyvinou kožní erupce s horečkou, lékaři pomýšleli na možnost nežádoucí reakce na léčbu lamotriginem.

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 antiepileptických, jelikož četnost nezávažných kožních 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 (dospělé i děti), u kterých se vyvine exantém, je nutno bez průtahů vyšetřit a okamžitě u nich zastavit aplikaci přípravku Lamotrigin Aurovitas, pokud není zcela jasné, že exantém nesouvisí s tímto léčivem. Doporučuje se, aby přípravek Lamotrigin Aurovitas nebyl opět podán pacientům, kterým bylo ukončeno podávání lamotriginu z důvodu výskytu vyrážky vzniklé při léčbě lamotriginem, pokud případný přínos jasně nepřesahuje 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, otok obličeje a abnormality krve a jater 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 Lamotrigin Aurovitas.

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 přerušeni 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).

#### Klinické zhoršení a riziko sebevraždy

Během léčby antiepileptiky v některých indikacích byl u některých 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 není znám a dostupná data nevylučují možnost zvýšeného rizika u lamotriginu. Proto mají být pacienti pečlivě 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 afektivní 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 afektivní poruchy, včetně přípravku Lamotrigin Aurovitas. Proto mají pacienti užívající přípravek Lamotrigin Aurovitas k léčbě bipolární afektivní poruchy 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 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 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 dvojnásobná) k docílení maximální terapeutické odpovědi. Při ukončení 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). Rozdíly hladin lamotriginu v tomto pořadí mohou být spojeny s nežádoucími účinky. Proto má být zváženo podávání hormonální antikoncepce bez týdne bez medikace jako léčba první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody).

Interakce mezi jinými druhy perorální antikoncepce, nebo léčbou HRT a lamotriginem nebyly sledovány, ale mohou podobně ovlivnit farmakokinetické parametry lamotriginu.

##### Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce

V interakční klinické studii na 16 zdravých dobrovolnících 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 s lamotriginem. Pacientky proto mají být poučeny, aby okamžitě hlásily změny menstruačního cyklu, jako je menstruační krvácení mimo obvyklé období.

#### Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigin je slabým inhibítorem 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 potřeba zvláštní opatrnosti.

#### Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

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

#### Vývoj u dětí

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

#### Upozornění týkající se epilepsie

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

Existují literární údaje o tom, že těžké konvulzivní záchvaty včetně status epilepticus, mohou vést k rabdomyolýze, 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 záchvatů.

Lamotrigin může zhoršit myoklonické záchvaty.

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 typických absencí nemusí být účinnost setrvalá u všech pacientů.

#### Upozornění týkající se bipolární afektivní poruchy

##### Pediatrická populace

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

#### 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.

#### 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.

#### Pomocné látky přípravku Lamotrigin Aurovitas tablety:

Tablety přípravku Lamotrigin Aurovitas obsahují monohydrát laktosy. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Přípravek Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety obsahuje hlinitý lak oranžové žluti, který může způsobovat alergické reakce.

#### Sodík

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 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*

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

\*Doporučení pro dávkování (viz bod 4.2) a pro ženy užívající hormonální antikoncepci, viz Hormonální antikoncepce v bodu 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).

Některá antiepileptika (jako je fenytoin, karbamazepin, fenobarbital a primidon) s vlastnostmi induktorů enzymů cytochrom P450 rovněž indukují UGT, 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 přidavném zavedení lamotriginové terapie hlášeny nežádoucí účinky ze strany centrálního nervového systému zahrnující závrať, ataxii, diplopii, rozmazané vidění a nauzeu. Takovéto účinky 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 se však prokázalo, že oxkarbazepin neovlivňuje metabolismus lamotriginu a lamotrigin neovlivňuje metabolismus oxkarbazepinu. Proto u pacientů užívajících souběžnou léčbu s oxkarbazepinem by měl být použit léčebný režim pro lamotrigin v podpůrné léčbě bez valproátu a bez induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.2).

Ve studii na zdravých dobrovolnících se současné podávání felbamátu (1200 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 bez něj, 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 látek. Tato data ukazují, že lamotrigin neovlivňuje farmakokinetiku levetiracetamu a levetiracetam neovlivňuje farmakokinetiku lamotriginu.

Průměrné plazmatické koncentrace lamotriginu v ustáleném stavu nebyly ovlivněny souběžným

podáváním pregabalínu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalínem nedochází k farmakokinetickým interakcím.

Topiramát nezměnil plazmatickou koncentraci lamotriginu. Podání lamotriginu vedlo k 15% zvýšení koncentrace topiramátu.

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném podávání 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 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 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 souběžným podáním lamotriginu v dávce 100 mg/den.

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

Ve studii 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 podání 2 mg risperidonu s lamotriginem, 12 ze 14 dobrovolníků hlásilo ospalost, ve srovnání s 1 z 20, kdy byl risperidon podán samostatně a žádný, kdy byl lamotrigin podán samostatně.

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* studie ukázaly, že vznik primárního metabolitu lamotriginu, 2-N-glukuronidu, je minimálně inhibován amitriptylinem, bupropionem, klonazepamem, haloperidolem nebo lorazepamem. Výsledky těchto provedených studií rovněž prokazují, že metabolismus lamotriginu není pravděpodobně inhibován klozapinem, fluoxetinem, fenelzinem, risperidonem, sertralínem nebo trazodonem. Navíc, studie bufuralolového metabolismu s použitím lidských jaterních mikrosomů prokazují, že lamotrigin nevede k redukci clearance léčivých přípravků metabolizovaných převážně pomocí CYP2D6.

#### Interakce zahrnující hormonální antikoncepci

##### Účinek hormonální antikoncepce na farmakokinetiku lamotriginu

Ve studii na 16 dobrovolnících, kterým byla podávána kombinace perorálních kontraceptiv 30 µg

ethinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu v jedné tabletě, došlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení clearance perorálně podávaného lamotriginu, které se projevilo průměrně 52% poklesem AUC a 39% poklesem  $C_{max}$  lamotriginu. Koncentrace sérového lamotriginu se postupně zvyšovaly v průběhu týdne bez účinné medikace ("týden bez tablet"), přičemž byly koncentrace na konci týdne bez účinné medikace před podáním další dávky přibližně 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 třeba zvýšit, nebo snížit ve většině případů na začátku, nebo při ukončení podávání hormonální antikoncepce (viz bod 4.2).

#### Účinek lamotriginu na farmakokinetiku hormonálních kontraceptiv

Ve studii 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 jiné léčivé přípravky

Ve studii 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, má být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studii na zdravých dobrovolnicích snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukci glukuronidace. U pacientů, kterým je současně podávána léčba s lopinavirem/ritonavirem, má 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 inhibítoem organických kationtových transportérů 2 (organic cationic transporter 2, OCT 2). Tyto údaje ukazují, že lamotrigin je inhibitor OCT 2, s hodnotou  $IC_{50}$ : 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 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 záchvatů, 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

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 lamotriginem 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 má 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 mají sérové hladiny lamotriginu 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 mají po porodu 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.

Je třeba zvážit možné přínosy kojení oproti možnému riziku nežádoucích účinků, jež by se mohly vyskytnout u kojence. Pokud se žena rozhodne kojit během léčby lamotriginem, je třeba kojence sledovat pro možný výskyt nežádoucích účinků, jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

### Fertilita

Pokusy na zvířatech neodhalily zhoršení fertility působením lamotriginu (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 závrat' a diplopie, proto mají pacienti před řízením motorového vozidla nebo obsluhou strojů zjistit svou individuální vnímavost na léčbu lamotriginem.

## **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 ( $\geq 1/10$ )

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 <sup>1</sup> včetně neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastické anémie, agranulocytózy Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie <sup>1</sup> , Pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní syndrom <sup>2</sup>	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 <sup>†§</sup>	Velmi vzácné
	Somnolence <sup>†§</sup> , závrat <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , nespavost <sup>†</sup> , agitovanost <sup>§</sup>	Časté
	Ataxie <sup>†</sup>	Méně časté
	Nystagmus <sup>†</sup> , aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Labilita, pohybové poruchy, zhoršení Parkinsonovy choroby <sup>3</sup> , extrapyramidové účinky, choreoatetóza <sup>†</sup> , zvýšení četnosti záchvatů	Velmi vzácné
	Aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
Poruchy oka	Diplopie <sup>†</sup> , rozmazané vidění <sup>†</sup>	Méně časté
	Konjunktivitida	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nevolnost <sup>†</sup> , zvracení <sup>†</sup> , průjem <sup>†</sup> , sucho v ústech <sup>§</sup>	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání, jaterní dysfunkce <sup>4</sup> , zvýšení hodnot jaterních testů	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní vyrážka <sup>5†§</sup>	Velmi časté
	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté
	Stevensův-Johnsonův syndrom <sup>§</sup>	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné

	Léková reakce s eosinofilií a systémovými příznaky	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie <sup>§</sup>	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 <sup>†</sup> , bolest <sup>§</sup> , bolest zad <sup>§</sup>	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

<sup>2</sup>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).

<sup>3</sup>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 ojedinelá hlášení extrapyramidových účinků a choreoatetózy u pacientů bez této diagnózy.

<sup>4</sup>Jaterní dysfunkci lze obvykle očekávat společně s reakcí přecitlivělosti, ale byl hlášen výskyt izolovaných případů bez zjevných příznaků přecitlivělosti.

<sup>5</sup>Vklinických 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 Stevens-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 na adresu:

## 4.9 Předávkování

### Příznaky

Bylo popsáno akutní požití dávek přesahujících deseti 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 podpurná terapie. Pokud je indikována, 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. Nejsou zkušenosti s hemodialýzou při léčbě předávkování. 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. Způsobem závislým na frekvenci a napětí 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 afektivní poruchy stanoven, ačkoliv je patrně důležitá interakce se sodíkovými kanály ovládanými napětím.

#### Farmakodynamické účinky

Ve studiích uspořádaných ke zhodnocení účinků léčivých přípravků 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 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 afektivní poruchou

Účinnost lamotriginu v prevenci výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární afektivní poruchou typu I byly hodnoceny ve dvou klinických studiích.

Studie SCAB2003 byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, placebem a lithiem kontrolovanou, randomizovanou studií s fixní dávkou zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurence výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární afektivní poruchou typu I, kteří trpěli nedávnou nebo právě probíhající depresivní fází. 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 sledovaným 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 afektivní poruchou typu I, u kterých se manická fáze vyskytla v nedávné době nebo probíhá v současné době. Výsledky jsou znázorněny v tabulce 7.

*Tabulka 7: souhrn výsledků ze studií zkoumajících účinnost lamotriginu v prevenci výskytu fází poruch nálady u pacientů s bipolární afektivní poruchou typu I*

<b>„Poměr“ pacientů bez příznaků v 76. týdnu</b>						
	<b>Studie SCAB2003 Bipolar I</b>			<b>Studie SCAB2006 Bipolar I</b>		
Vstupní kritéria	Depresivní fáze			Manická fáze		
	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 deprese	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-value Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Podpůrné analýzy doby do výskytu první depresivní fáze a doby do výskytu prvních příznaků manické/hypomanické nebo smíšené fáze prokázaly, že pacienti léčení lamotriginem mají výrazně delší dobu do výskytu první depresivní fáze než pacienti s placebem, a rozdílů léčby z hlediska času do výskytu manické/hypomanické, nebo smíšené fáze nebyly statisticky významné.

Účinnost lamotriginu v kombinaci s přípravky stabilizujícími náladu nebyly odpovídajícím způsobem sledovány.

#### 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 títračním 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 ( $\geq 50\%$ ) 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 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 typu 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).

## **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 maximální koncentrace 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 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 pravděpodobně nedochází k interakcím mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P450.

### Eliminace

Clearance za ustáleného stavu představuje u zdravých dospělých 30 ml/min. Clearance lamotriginu je hlavně metabolická s následným vylučováním glukuronidovaných metabolitů do moči. Méně než 10 % lamotriginu se vylučuje močí beze změny. Pouze asi 2 % metabolitů lamotriginu se vylučují stolicí. Clearance a poločas eliminace nezávisí na dávce. Průměrný poločas eliminace u zdravého dospělého člověka je 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 souběžnou medikací. Průměrný poločas se při souběžném podávání lamotriginu a induktorů lamotriginové glukuronidace, 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

#### Děti

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 lamotriginu je obecně kratší u dětí než u dospělých, s průměrnou hodnotou přibližně 7 hodin, pokud se lamotrigin podává spolu s léčivými indukujícími jaterní enzymy, jakými jsou karbamazepin a fenytoin. Při současném podávání pouze valproátu se u dětí poločas 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, byla clearance snižena ve srovnání se staršími dětmi se stejnou tělesnou váhou užívajícími podobné perorální dávky, přepočtené na kg tělesné hmotnosti, jako děti nad 2 roky. Průměrný poločas eliminace byl odhadován na 23 hodin u kojenců do 26 měsíců léčených induktory enzymů, 136 hodin při souběžném podání 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 vyšší hladiny C<sub>max</sub> budou pozorovány u některých dětí s tělesnou hmotností pod 10 kg.

#### Starší pacienti

Výsledky farmakokinetických analýz mladších a starších pacientů s epilepsií, zaznamenaných ve stejných studiích ukazují, že clearance lamotriginu se nezměnila v klinicky významném rozsahu. Po jednotlivých dávkách klesla předpokládaná clearance o 12 % z 35 ml/min ve věkové skupině 20 let na 31 ml/min ve věkové skupině 70 let. Pokles po 48týdenní léčbě byl 10%, z 41 na 37 ml/min ve skupině mladších i starších pacientů. Navíc, farmakokinetika lamotriginu byla zkoumána u 12 zdravých starších dobrovolníků po užití jednorázové dávky 150 mg 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 30 až 450 mg.

#### Porucha funkce ledvin

Dvanácti dobrovolníkům s chronickým renálním selháním a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům byla podána jednotlivá dávka 100 mg lamotriginu. Průměrná clearance byla 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 se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 0,58 ml/min/kg. Průměrný poločas eliminace byl 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 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 lamotriginu pro tyto pacienty se má řídit průvodní medikací. Udržovací dávka má být snižena u pacientů s významnou poruchou renálních funkcí (viz body 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkce jater

Byly provedeny farmakokinetické studie s jednorázovou dávkou na 24 pacientech s různým stupněm poruchy funkce jater a na 12 zdravých dobrovolnících sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota clearance lamotriginu byla 0,31; 0,24 nebo 0,10 ml/min/kg ve skupinách se stupněm jaterního poškození třídy A, B nebo C (Child–Pughova klasifikace) ve srovnání s 0,34 ml/min/kg ve skupině zdravých dobrovolníků. Úvodní vzestupné a udržovací dávky mají obecně být sniženy u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

Předklinické údaje, získané na základě farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podání, genotoxicity a 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 materní toxicitě, teratogenní potenciál lamotriginu nebyl u dávek přesahujících klinickou expozici stanoven.

Při podání lamotriginu v pozdějším období gestace a brzy po narození 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 generace zvířat při expozici nižší než u terapeutických expozic 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 ledvinných buněk. IC50 bylo přibližně devětkrát vyšší než maximální terapeutická koncentrace. Lamotrigin nezpůsobil prodloužení intervalu QT u zvířat při vystavení přibližně dvojnásobku maximální terapeutické koncentrace. V klinické studii 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 kompenzační kinetikou 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**

mikrokrytalická celulóza

monohydrát laktosy

hlinitý lak oranžové žlutí (E110) (pouze pro 100 mg)



sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)  
magnesium-stearát  
povidon K30

## **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

## **6.3 Doba použitelnosti**

4 roky

## **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

## **6.5 Druh obalu a velikost balení**

Průhledné PVC/Al blistry:

Velikosti balení: 1, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 46, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 200, 250, 500 tablet

HDPE lahvičky s PP víčkem a vatovou výplní:

Velikosti balení: 60, 90, 100, 250, 500, 1000 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

## **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Žádné zvláštní požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Aurovitas, spol. s r.o.  
Karlovarská 77/12  
161 00 Praha 6  
Česká republika

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

Lamotrigin Aurovitas 25 mg tablety: 21/655/10-C

Lamotrigin Aurovitas 50 mg tablety: 21/656/10-C

Lamotrigin Aurovitas 100 mg tablety: 21/657/10-C

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 08. 09. 2010

Datum posledního prodloužení registrace: 14. 2. 2018

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

31. 10. 2023