

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamotrigin Actavis 25 mg tablety
Lamotrigin Actavis 50 mg tablety
Lamotrigin Actavis 100 mg tablety

2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

1 tableta přípravku Lamotrigin Actavis 25 mg obsahuje 25 mg lamotriginu.

Pomocná látka: 1 tableta obsahuje 0,68 mg laktosy.

1 tableta přípravku Lamotrigin Actavis 50 mg obsahuje 50 mg lamotriginu.

Pomocná látka: 1 tableta obsahuje 1,36 mg laktosy.

1 tableta přípravku Lamotrigin Actavis 100 mg obsahuje 100 mg lamotriginu.

Pomocná látka: 1 tableta obsahuje 2,72 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tablety

Lamotrigin Actavis 25 mg: světle žluté, kulaté, ploché tablety, na jedné straně s označením "25", o průměru 6 mm.

Lamotrigin Actavis 50 mg: světle žluté, kulaté, ploché tablety, na jedné straně s označením "50", o průměru 8 mm.

Lamotrigin Actavis 100 mg: světle žluté, kulaté, ploché tablety, na jedné straně s označením "100", o průměru 10 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutická indikace

Epilepsie

Dospělí a dospívající od 13 let

- Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů.
- Záchvaty při Lennox-Gastautově syndromu. Lamotrigin Actavis se podává jako přídavná léčba, ale u Lennox-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptickým lékem (AED).

Děti a dospívající od 2 do 12 let

- Přídavná léčba epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů při Lennox-Gastautově syndromu.
- Monoterapie u záchvatů typu absencí.

Bipolární porucha

Dospělí od 18 let

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

Lamotrigin Actavis není indikován k akutní léčbě epizod mánie a deprese.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

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.

Znovuzahájení léčby

Při znovuzahájení léčby u pacientů, kteří z jakéhokoli důvodu přestali užívat Lamotrigin Actavis, by měl 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 by mělo probíhat zvyšování dávek k dávce udržovací. Pokud je interval od ukončení podávání lamotriginu delší než pět poločasů (viz bod 5.2), Lamotrigin Actavis by měl být zvyšován na udržovací dávku podle příslušného schématu.

Jestliže očekávaný přínos jednoznačně nepřeváží možné riziko, doporučuje se, aby Lamotrigin Actavis 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 uvedené níže. V důsledku rizika vzniku vyrážky by úvodní dávka a následné zvyšování dávky neměly být překročeny (viz bod 4.4).

Když byly vysazeny souběžně podávané AED, nebo jiné AED/léčivé přípravky jsou přidány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, měl by se zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

Tab. 1: Dospělí a dospívající ve věku 13 let a starší – 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 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 glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim se má použít 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 o 25 až 50 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim se má použít bez valproátu, ale s těmito látkami: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	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 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 glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim se má použít s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu	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 o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie u záchvatů v podobě absencí	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1 - 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídavná terapie S valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim se má použít s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	0,15 mg/kg/den (jednou denně)	0,3 mg/kg/den (jednou denně)	1 - 5 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,3 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 200 mg/den.
Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s těmito látkami: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1,2 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	5 - 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 1,2 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou do 400 mg/den.
Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5)			
Tento dávkovací režim se má použít s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu	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 denních dávek) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvýšené o maximálně 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi, s maximální udržovací dávkou 200 mg/den.
U pacientů užívajících přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), se má léčebný režim lamotriginu užívat způsobem doporučeným pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			
Pokud je vypočtená denní dávka u dětí menší než 25 mg, má být podávána alternativní léková forma. NEPODÁVEJTE částečná množství tablet.			

*Pokud je vypočtená denní dávka menší než 1 mg, lamotrigin se nemá podávat.

**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 přídatné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání dalších antiepileptik může být ukončeno, a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem Lamotrigin Actavis.

Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídatné léčby epilepsie s parciálními záchvaty dětem ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4). Nejsou k dispozici žádná data o podávání u dětí do 1 měsíce. Lamotrigin Actavis se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je na základě klinické potřeby rozhodnuto přípravek podat, postupuje se podle bodů 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. Režim přechodu zahrnuje zvyšování dávek lamotriginu k udržovací stabilizující dávce za více než šest týdnů (viz tabulka 3), po které jiné psychotropní přípravky a/nebo antiepileptika mohou být vysazeny, je-li to z klinického hlediska indikováno (viz tabulka 4). Úprava dávky následující po přidání dalších psychotropních přípravků a/nebo antiepileptik je rovněž uvedena níže (viz tabulka 5). Vzhledem k riziku výskytu vyrážky by úvodní dávka a následné zvyšování dávky nemělo být překročeno (viz bod 4.4).

Tab. 3: Dospělí od 18 let - doporučené zvyšování dávek až po celkovou denní stabilizační dávku u léčených pro bipolární poruchu

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Cílová stabilizační dávka (6. týden)*
Monoterapie s lamotriginem, NEBO přídatnou terapií BEZ valproátu a BEZ induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim se má použít s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují glukuronidaci lamotriginu	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) Dávky v rozmezí 100 až 400 mg/den použité v klinických studiích
Přídavná terapie S valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim se má použít s valproátem bez ohledu na jinou podpůrnou léčbu	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den - obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) Maximální denní dávka 200 mg může být podána v závislosti na klinické odpovědi
Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim se má použít bez valproátu, ale s těmito látkami: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	V 6. týdně 300 mg/den a je-li potřeba k dosažení optimální odpovědi, dávka se zvýší v 7. týdně na obvyklou cílovou dávku 400 mg/den (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.

Tab. 4: Dospělí od 18 let - udržovací stabilizační celková denní dávka u bipolární poruchy po vysazení souběžné léčby

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

Léčebný režim	Současná stabilizační dávka lamotriginu (před vysazením)	1. týden (začátek vysazování léčby)	2. týden	3. a další týden*
Vysazování léčby valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu - viz bod 4.5), závisující na původní dávce lamotriginu:				
Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizační dávka, přičemž zvýšení není větší než o 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)
Vysazování induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim se má použít 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
Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují glukuronidaci lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim se má použít při vysazení přípravků, které výrazně neinhibují, ani neindukují glukuronidaci lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při zvyšování 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 léčebný režim dávkování lamotriginu 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.

Tab. 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 stabilizační dávka lamotriginu (před nasazením přídatné léčby)	1. týden (začátek s přídatnou léčbou)	2. týden	3. a další týden
Přidání valproátu (inhibitor glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim se má použít 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)	
Přidání induktorů glukuronidace lamotriginu pacientům NEUŽÍVAJÍCÍM valproát (viz bod 4.5), závislejší na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim se má použít při přidání následujících látek 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 BEZ signifikantní inhibice nebo indukce glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim se má použít, při přidání jiných přípravků bez signifikantní inhibice nebo indukce glukuronidace lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při zvyšování 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), se má léčebný režim lamotriginu řídit způsobem doporučeným pro kombinaci s valproátem.				

Ukončení podávání přípravku Lamotrigin Actavis pacientům s bipolární 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 Actavis bez postupného snižování dávek.

Děti a dospívající do 18 let

Přípravek Lamotrigin Actavis 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 Actavis 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 nutná vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi. V průběhu týdne bez medikace („týden bez tablet“) bylo pozorováno dvojnásobné zvýšení hladiny lamotriginu. Není možné vyloučit výskyt nežádoucích účinků souvisejících s dávkou, proto by se mělo zvažovat užívání antikoncepce 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 induktory glukuronidace lamotriginu

Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu zvýšit až na dvojnásobek (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se od doby zahájení podávání hormonální antikoncepce dávka lamotriginu zvýšila každý týden o 50 až 100 mg/den, podle individuální klinické odpovědi. Zvýšení dávky by nemělo překročit toto rozmezí, pokud klinická odpověď nepodporí výraznější zvýšení. Stanovení sérových 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 by měla být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejichž režim zahrnuje jeden týden bez léčby („týden bez tablet“), by monitorování plazmatické hladiny lamotriginu mělo být provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto by jako lék první volby měla být zvažována antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

Ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEUŽÍVAJÍ induktory glukuronidace lamotriginu

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 neukazuje na jiný postup. Stanovení 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“), by mělo být provedeno monitorování plazmatické hladiny lamotriginu během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzorky na stanovení hladin lamotriginu po trvalém ukončení užívání antikoncepčních tablet by neměly být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci

Zvyšování dávky by mělo sledovat normální doporučené dávkování popsané v tabulkách.

Zahájení a ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a UŽÍVAJÍ induktory glukuronidace lamotriginu

Úprava doporučené udržovací dávky lamotriginu nemusí být nutná.

Užívání s jinými léčivými přípravky obsahujícími estrogen

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

Užívání s atazanavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě atazanavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu. U pacientů, kteří již dostávají udržovací dávky lamotriginu a neužívají inductory 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 inductory 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).

Pacienti nad 65 let

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

Porucha funkce ledvin

U pacientů se selháním ledvin je podávání přípravku Lamotrigin Actavis možné se zvýšenou obezřetností. U pacientů s terminálním stádiem renálního selhání se úvodní dávky lamotriginu mají řídit souběžnou medikací. U pacientů s výrazným snížením renálních funkcí je nutné snížení udržovací dávky (viz body 4.4 a 5.2).

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Perorální podání.

Tablety přípravku Lamotrigin Actavis se polykají celé, nemají se žvýkat ani drtit.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.

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.

Mezi ně patří život potenciálně život ohrožující vyrážky jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková vyrážka spojená s eosinofilií a celkovými příznaky (DRESS), také známá jako hypersenzitivní syndrom (HSS) (viz bod 4.8).

Incidence závažných kožních reakcí při užívání doporučených dávek lamotriginu u dospělých s epilepsií ve studiích byla přibližně 1 : 500. Přibližně polovina z těchto případů byla hlášena jako Stevensův-

Johnsonův syndrom (1 z 1000 pacientů). V klinických studiích u pacientů s bipolární poruchou se výskyt závažných kožních reakcí pohyboval přibližně 1 : 1000.

U dětí je riziko závažných kožních reakcí vyšší než u dospělých. Dostupná data z řady studií naznačují, že incidence kožních reakcí vyžadujících hospitalizaci je u dětí 1 : 300 až 1 : 100.

Výskyt exantému u dětí může být zpočátku mylně interpretován jako exantém infekčního původu, a proto je zapotřebí, aby u dětí, u kterých se během prvních osmi týdnů terapie lamotriginem vyvinou kožní erupce s horečkou, lékaři pomýšleli na možné nežádoucí reakce na lamotrigin.

Dále se zdá, že celkové riziko exantému silně souvisí:

- s vysokými úvodními dávkami lamotriginu a s překročením doporučeného zvyšování jeho dávkování (viz bod 4.2)
- se současným používáním valproátu (viz bod 4.2).

Doporučuje se opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo kožní vyrážky po jiných antiepileptících, jelikož četnost nezávažných kožních vyrážek při léčbě lamotriginem byla u těchto pacientů přibližně 3x vyšší 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 jim vysadit Lamotrigin Actavis, dokud není zcela jasné, že exantém nesouvisí s tímto lékem. Doporučuje se, aby se Lamotrigin Actavis znovu nepodával pacientům, kterým byl vysazen lamotrigin z důvodu výskytu vyrážky, vzniklé při léčbě tímto lékem, pokud případný přínos jasně nepřesahuje možné riziko.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS, TEN nebo DRESS po užití lamotriginu, lamotrigin nesmí být u 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, patologické nálezy při vyšetření krve, jater a ledvin a aseptickou meningitidu (viz bod 4.8). Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevného exantému. Vzniknou-li tyto známky a příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, má se podávání přípravku Lamotrigin Actavis zastavit.

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

Rovněž byly hlášeny fotosenzitivní reakce spojené s užíváním lamotriginu (viz bod 4.8). V několika případech k této reakci došlo při vysoké dávce (400 mg či vyšší), po zvýšení dávky nebo rychlé titraci směrem nahoru. Pokud je podezření na fotosenzitivitu spojenou s lamotriginem u pacienta vykazujícího známky fotosenzitivity (jako je nadměrné spálení od slunce), je třeba zvážit přerušování 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 lymfocytóza (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 některých pacientů hlášen výskyt sebevražedných myšlenek a chování. Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií s antiepileptiky rovněž prokázala mírně zvýšené riziko sebevražedného chování. Mechanismus vzniku není znám a dostupné údaje nevylučují možnost zvýšeného rizika pro přípravek Lamotrigin Actavis. Je proto třeba během léčby přípravkem Lamotrigin Actavis sledovat pacienty z hlediska známek sebevražedných myšlenek a chování a zvážit vhodnou léčbu. Pacientům (a jejich pečovateltům) je nutné doporučit, aby v případě výskytu známek sebevražedných myšlenek nebo chování vyhledali lékařskou pomoc.

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

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

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

U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno přibližně dvojnásobné zvýšení clearance lamotriginu, které mělo za následek jeho snížené hladiny (viz bod 4.5). Snížení hladin lamotriginu bylo spojeno se ztrátou kontroly záchvatů. Po titraci může být k docílení maximální terapeutické odpovědi nutná vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně). Při ukončení používání hormonální antikoncepce může být clearance lamotriginu poloviční. Zvýšení koncentrace lamotriginu může být spojeno s nežádoucími příhodami závislými na dávce. Pacientky by měly být sledovány s ohledem na tuto skutečnost.

U žen, které ještě neužívají induktor glukuronizace lamotriginu, 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 řádu mohou souviset s nežádoucími účinky. Proto by mělo být zváženo podávání hormonální antikoncepce bez týdne bez medikace jako antikoncepce první volby (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody).

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

Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce

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

Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigin je slabým inhibitorem dihydrofolátreduktázy, takže při dlouhodobé terapii existuje možnost interference s metabolismem folátů (viz bod 4.6). Během sledování při užívání až 1 rok 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 užívání trvajícím až 5 let.

Selhání ledvin

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

Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

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

EKG typu Brugada 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.

Vývoj u dětí

Nejsou k dispozici údaje o vlivu lamotriginu na růst, sexuální dospívání, kognitivní a emocionální vývoj a na vývoj týkající se chování u dětí.

Bezpečnostní opatření při epilepsii

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

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

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

Lamotrigin může zhoršit myoklonické křeče.

Dosavadní údaje poukazují na to, že klinická odpověď na kombinaci s induktory enzymů je menší, než u kombinace bez enzymů indukujícího antiepileptika. Příčina je neznámá.

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

Bezpečnostní opatření při bipolární poruše

Děti a dospívající do 18 let

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

Laktóza

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Bylo prokázáno, že za metabolismus lamotriginu jsou odpovědné enzymy uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronyl transferázy (UGT). Léky, které indukují nebo inhibují glukuronidaci, mohou proto zřetelně ovlivnit vylučování lamotriginu. Silné nebo středně silné induktory enzymu cytochrom P450 3A4 (CYP3A4), o kterých je rovněž známo, že indukují UGT, mohou také zvýšit metabolismus lamotriginu.

Není prokázáno, že by lamotrigin způsoboval klinicky významnou indukci nebo inhibici enzymů cytochromu P450. Lamotrigin může indukovat svou vlastní metabolizaci, avšak tento efekt je mírný a není pravděpodobné, že by měl významné klinické důsledky.

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

Tabulka 6: Působení léčivých přípravků na hladinu lamotriginu

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

	rifampicin	olanzapin
		oxkarazepin
		paracetamol
		perampanel
		pregabalin
		topiramát
		zonisamid

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

Interakce s antiepileptiky

Valproát, jenž inhibuje glukuronidaci lamotriginu, snižuje metabolismus lamotriginu a přibližně na dvojnásobek prodlužuje průměrný poločas lamotriginu. U pacientů užívajících souběžně valproát je třeba použít vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

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

U pacientů užívajících karbamazepin byly po zavedení přídatné terapie lamotriginem hlášeny nežádoucí příhody ze strany centrálního nervového systému jako jsou závratě, ataxie, diplopie, rozmazané vidění a nauzea. Tyto 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 u zdravých dospělých dobrovolníků 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 souběžně oxkarbazepin by se měl použít léčebný režim pro lamotrigin v podpůrné léčbě bez valproátu a bez induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.2).

Ve studii u zdravých dobrovolníků se současné užívání 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 pouze lamotrigin, nevedl gabapentin 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.

Plazmatická koncentrace lamotriginu v ustáleném stavu nebyla ovlivněna souběžným podáváním pregabalinu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalinem nedochází k farmakokinetickým interakcím.

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

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném užívání 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 podpurnou léčbu perampanem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonicko-klonickými křečemi, zvýšila nejvyšší hodnocená dávka perampanelu (12 mg/den) vylučování lamotriginu o méně než 10 %.

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

Interakce s jinými psychoaktivními přípravky

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

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

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

Opakované podání perorální dávky lamotriginu 400 mg denně 14 zdravým dospělým dobrovolníkům nemělo klinicky významný efekt na farmakokinetiku jednorázové dávky 2 mg risperidonu. Při souběžném užití 2 mg risperidonu s lamotriginem, 12 ze 14 dobrovolníků udávalo ospalost ve srovnání s 1 z 20 dobrovolníků, kdy risperidon byl podán samostatně a žádným subjektem, pokud 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, sertralinem nebo trazodonem. Údaje o metabolismu bufuralolu získaného z lidských jaterních mikrozomů prokazují, že lamotrigin nevede k redukci clearance léčiv vylučovaných převážně pomocí CYP2D6.

Interakce s hormonálními antikonceptivy

Účinek hormonálních antikonceptiv na farmakokinetiku lamotriginu

Ve studiích na 16 dobrovolnicích, kterým byla podávána perorální antikoncepce s obsahem 30 µg ethinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu v jedné tabletě, došlo přibližně k dvojnásobnému zvýšení clearance perorálně podávaného lamotriginu, který se projevil průměrným poklesem AUC lamotriginu o 52 % a C_{max} lamotriginu o 39 %. 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 nutné upravovat doporučení pro zvyšování 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 antikonceptiv

Ve studiích na 16 dobrovolnicích neměla dávka 300 mg lamotriginu při ustáleném stavu žádný účinek na farmakokinetiku ethinylestradiolové složky kombinovaných perorálních antikonceptiv. 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 s jinými léčivy

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, by měl být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studii u zdravých dobrovolníků snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukci glukuronidace. U pacientů užívajících současně lopinavir/ritonavir by měl být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

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

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

Údaje z hodnocení *in vitro* ukazují, že lamotigin, 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 lamotigin je inhibitor OCT 2, s hodnotou IC_{50} : 53,8 μ mol. 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 by měl podání doporučit specialista. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba přehodnotit potřebu antiepileptické léčby. U žen léčených pro epilepsii je třeba se vyhnout náhlému přerušování 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

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 v oblasti úst. Studie na zvířatech prokázaly vývojovou toxicitu (viz bod 5.3).

Je-li léčba přípravkem Lamotrigin Actavis v období těhotenství považována za nezbytnou, doporučuje se podat nejnížší možnou terapeutickou dávku.

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

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

Kojení

Bylo hlášeno, že lamotrigin prochází do mateřského mléka ve velmi proměnlivých koncentracích, což má za následek celkovou hladinu lamotriginu u kojenců až do přibližně 50% matčiny koncentrace. Proto u některých kojených dětí mohou sérové koncentrace lamotriginu dosáhnout úrovní, při kterých lze očekávat farmakologické účinky.

Potenciální přínos kojení by měl být zváženo vzhledem k potenciálnímu riziku nežádoucích účinků na kojence. Pokud se žena během léčby lamotriginem rozhodne kojít, kojeneček má být sledován pro nežádoucí účinky jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

Fertilita

V reprodukčních studiích u pokusných zvířat podávání lamotriginu nenarušilo fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Jelikož odezva na jakoukoli antiepileptickou farmakoterapii bývá individuálně variabilní, pacienti léčení přípravkem Lamotrigin Actavis 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 u dobrovolníků 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 závratě a diplopie. Před řízením motorového vozidla nebo obsluhou strojů si proto pacienti musí zjistit individuální vnímavost na léčbu přípravkem Lamotrigin Actavis.

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 ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$), není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hematologické abnormality ¹ včetně neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastické anémie, agranulocytózy	Velmi vzácné
	Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 4.4)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie ¹ , pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hyperpersenzitivní 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 časté
	Somnolence ^{†§} , závrat ^{†§} , tremor [†] , nespavost [†] , agitovanost [§]	Časté
	Ataxie [†]	Méně časté
	Nystagmus [†] , aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Labilita, pohybové poruchy, zhoršení Parkinsonovy choroby ³ , extrapyramidové účinky, choreoatetóza [†] , zvýšení četnosti záchvatů	Velmi vzácné
Poruchy oka	Diplopie [†] , rozmazané vidění [†]	Méně časté
	Konjunktivitida	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea [†] , zvracení [†] , průjem [†] , sucho v ústech [§]	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání, jaterní dysfunkce ⁴ , zvýšení hodnot jaterních testů	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní vyrážka ^{5†§}	Velmi časté

	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté
	Erythema multiforme, Stevensův-Johnsonův syndrom [§]	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Artralgie [§]	Časté
	Lupoidní reakce	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Tubulointersticiální nefritida, syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava [†] , bolest [§] , bolest zad [§]	Časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

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

²Exantém 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).

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 příznaků 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 reakce zahrnující Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu (Lyellův syndrom) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS). I když se většina postižených po vysazení lamotriginu uzdravila, u některých pacientů zůstalo ireverzibilní zjizvení a vyskytly se vzácné případy úmrtí v souvislosti s touto komplikací (viz bod 4.4).

Celkové riziko exantému zřejmě úzce souvisí:

- s vysokými úvodními dávkami lamotriginu a s překročením doporučeného zvyšování jeho dávkování (viz bod 4.2)

- se současnou aplikací valproátu (viz bod 4.2).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

sukl.gov.cz/nezadouciucinky

případně na adresu:

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

4.9 Předávkování

Příznaky a projevy

Bylo popsáno akutní požití dávek odpovídajících deseti- až dvacetinásobku maximální terapeutické dávky, včetně smrtelných případů. Předávkování se projevovalo jako nystagmus, ataxie, 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 poskytnuta náležitá podpůrná terapie. Má být poskytnuta léčba s cílem snížení absorpce (aktivované živočišné uhlí). Další léčba se odvíjí od klinického stavu pacienta s přihlédnutím k potenciálním účinkům na srdeční převodní systém (viz bod 4.4). Použití intravenózní lipidové terapie může být zvaženo k léčbě kardiotoxicity, která nedostatečně reaguje na hydrogenuhličitan sodný. Nejsou zkušenosti s hemodialýzou v léčbě předávkování. U šesti dobrovolníků se selháním ledvin bylo během čtyřhodinové hemodialýzy odstraněno z organismu 20 % lamotriginu (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. 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 se pravděpodobně podílejí na antikonvulzivních vlastnostech lamotriginu.

Mechanismus kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy nebyl stanoven, ačkoliv je patrně důležitá interakce se sodíkovými kanály ovládanými napětím.

Farmakodynamické účinky

Ve studiích uspořádaných ke zhodnocení účinků léčiv na centrální nervový systém se výsledky získané po podání dávek 240 mg lamotriginu zdravým dobrovolníkům nelišily od výsledků po podání 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 jednorázově podané perorální dávky 600 mg karbamazepinu významně zhoršily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a zrychlily srdeční frekvenci, zatímco výsledky získané po podání lamotriginu v dávkách 150 mg a 300 mg se nelišily od výsledků po aplikaci placeba.

Studie vlivu lamotriginu na srdeční převodní systém

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou

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

Studie SCAB2003 byla multicentrická, dvojitě zaslepená, s dvojitým podáním placeba i aktivní látky, placebem a lithiem kontrolovaná, randomizovaná s fixní dávkou zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurencí výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří v nedávné době prodělali nebo měli současně probíhající depresivní epizodu. Po úvodní stabilizaci lamotriginem v monoterapii nebo přídatné léčbě byli pacienti náhodně zařazeni 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 výsledným parametrem byla "doba do intervence pro poruchu nálady" (TIME), kde intervencí byla buď přídatná farmakoterapie, nebo léčba elektrošoky (ECT). Studie SCAB2006 měla podobné uspořádání jako studie SCAB2003, ale od studie SCAB2003 se lišila hodnocením flexibilní dávky lamotriginu (100 až 400 mg/den) a zařazením pacientů s bipolární poruchou typu I, u kterých se v nedávné době vyskytla, nebo právě probíhala manická epizoda. Výsledek je znázorněn v tabulce 7.

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

„Podíl“ pacientů bez příznaků v 76. týdnu						
	Studie SCAB2003 Bipolární porucha typu I			Studie SCAB2006 Bipolární porucha typu 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
hodnota p, 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
hodnota p, 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
hodnota p, 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 smíšené epizody prokázaly, že pacienti léčení lamotriginem mají výrazně delší dobu k 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 se stabilizátory nálady nebyla adekvátně studována.

Pediatrická populace

Děti od 1 do 24 měsíců věku

Účinnost a bezpečnost přídatné léčby u pacientů ve věku 1 až 24 měsíců s parciálními záchvaty byly sledovány v malé dvojité zaslepené placebem kontrolované vyřazovací studii. Léčba byla zahájena u 177 jedinců s dávkovacím titračním schématem podobným jako u dětí ve věku 2 až 12 let. Lamotrigin 2 mg tablety jsou nejnižší dostupnou silou, proto bylo standardní dávkovací schéma v některých případech upraveno během titrační fáze (například podáním 2mg tablety obden, pokud vypočtená dávka byla nižší než 2 mg). Plazmatické hladiny byly měřeny na konci 2. týdne titrace a následující dávka byla buď ponechána, nebo byla snížena, pokud koncentrace přesáhla 0,41 µg/ml, tj. očekávanou koncentraci u dospělých ve stejném čase. Snížení dávky až o 90 % bylo nutné u některých pacientů na konci 2. týdne. 38 respondérů (> 40% snížení četnosti výskytu křečí) bylo randomizováno k léčbě placebem nebo k pokračování léčby lamotriginem. Podíl jedinců, u kterých došlo k selhání léčby, byl 84 % (16/19 jedinců) ve skupině s placebem a 58 % (11/19 jedinců) ve skupině s lamotriginem. Rozdíl nebyl statisticky významný: 26,3 %, CI95% - 2,6 %, 50,2 %; p=0,07.

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

Lennox-Gastautův syndrom

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

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u dětí (10 – 12 let věku) a 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), které byly diagnostikovány s bipolární poruchou typu I a u kterých byla zaznamenána úleva nebo zlepšení bipolární epizody během léčby lamotriginem v kombinaci s jiným 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. Vrcholových plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi za 2,5 hodiny po perorálním podání. Po jídle se doba nutná k dosažení maximálních koncentrací poněkud prodlouží, avšak rozsah vstřebávání není ovlivněn.

Existuje značné kolísání v hodnotách maximálních koncentrací v ustáleném stavu mezi jednotlivými osobami, na druhé straně se však koncentrace u daného jednotlivce mění velmi 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 představuje 0,92 až 1,22 l/kg.

Biotransformace

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

Lamotrigin navozuje svůj vlastní metabolismus v mírném na dávce závislém rozsahu. Neexistuje však důkaz o tom, že by lamotrigin ovlivňoval farmakokinetiku ostatních antiepileptik, a údaje svědčí o tom, že pravděpodobně nedochází k interakci mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu 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 vylučuje stolicí. Clearance a poločas rozpadu 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 kontrolními osobami o 32 %, avšak hodnoty byly v rozmezí pozorovaném u obecné populace.

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

Linearita

Farmakokinetika lamotriginu je lineární až do 450 mg, což byla nejvyšší jednorázová 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 lamotriginu je obecně kratší u dětí než u dospělých, s průměrnou hodnotou přibližně 7 hodin, pokud se lamotrigin podává spolu s léčivými stimulanty 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 snížena ve srovnání se staršími dětmi se stejnou tělesnou váhou užívajícími podobné perorální dávky přepočtené na kg tělesné hmotnosti jako děti starší 2 let. Průměrný poločas vylučování byl odhadnut na 23 hodin u kojenců mladších než 26 měsíců léčených induktory enzymů, 136 hodin při souběžném užívání s valproátem a 38 hodin u jedinců léčených bez induktorů/inhibitorů enzymů. Odlišnost perorální clearance mezi jednotlivci byla u skupiny dětských pacientů ve věku 2 až 26 měsíců vysoká (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_{max} budou pozorovány u některých dětí vážících méně než 10 kg.

Starší pacienti

Výsledky farmakokinetických analýz mladších a starších pacientů s epilepsií, zařazených do stejných studií ukazují, že se clearance lamotriginu v klinicky významném rozsahu nezměnila. Po jednorázových dávkách klesla clearance o 12 % z 35 ml/min ve věkové skupině 20 let a na 31 ml/min ve věkové skupině 70 let. Pokles po 48 týdenní léčbě byl 10 %, z 41 na 37 ml/min ve skupině mladších i starších pacientů. Farmakokinetika lamotriginu byla dále studována u 12 zdravých starších dobrovolníků po jednorázovém použití 150 mg 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 v rozmezí 30 až 450 mg.

Porucha funkce ledvin

V jedné studii byla 12 dobrovolníkům s chronickou renální insuficiencí a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům podána jednorázová dávka 100 mg lamotriginu. Průměrná clearance byla 0,42 ml/min/kg (u pacientů s chronickou renální insuficiencí), 0,33 ml/min/kg (v období mezi hemodialýzami) a 1,57 ml/min/kg (během hemodialýzy) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 0,58 ml/min/kg. Průměrný plazmatický poločas byl 42,9 hodin (u pacientů s chronickou renální insuficiencí), 57,4 hodin (v období mezi hemodialýzami) a 13 hodin (během 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) odstraněno během čtyřhodinové hemodialýzy. Úvodní dávka pro tyto pacienty by se měla řídit podle souběžně podávaných léků. U pacientů s významným snížením funkce ledvin by pak mohly být účinné snížené udržovací dávky (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Byla provedena farmakokinetická studie s jednorázovou dávkou lamotriginu u 24 pacientů s různým stupněm jaterního poškození a na 12 zdravých dobrovolnících sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota clearance lamotriginu byla 0,31 ml/min/kg ve skupině pacientů se stupněm jaterního poškození A; 0,24 ml/min/kg ve skupině pacientů se stupněm jaterního poškození B a 0,10 ml/min/kg ve skupině se stupněm jaterního poškození C (podle Childovy–Pughovy klasifikace) jaterního poškození ve srovnání s 0,34 ml/min/kg ve skupině zdravých dobrovolníků. Úvodní, vzestupné a udržovací dávky by obecně měly být sníženy u pacientů se středně těžkým nebo těžkým poškozením jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předklinické údaje získané na základě konvenčních farmakologických studií bezpečnosti, toxicity po opakovaném podávání, genotoxicity, hodnocení kancerogenního potenciálu a reprodukční toxicity 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 závažnosti maternální toxicity. Teratogenní potenciál lamotriginu nebyl určen pro dávky vyšší než odpovídají klinické expozici.

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

U mladých potkanů byl pozorován vliv na učení v Bielově testu bludiště, mírné zpoždění v oddělení žaludu od předkožky, na průchodnost vagíny a snížení postnatálního tělesného váhového přírůstku u F1 zvířat při expozici nižší než u terapeutických 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 pravděpodobně souvisí se zvýšeným rizikem výskytu vrozených malformací u zvířat i u lidí.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Těžký zásaditý uhličitan hořečnatý
Mikrokrytalická celulóza
Povidon
Monohydrát laktosy
Krospovidon
Magnesium-stearát
Žlutý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistry (Al/PVC): 7, 10, 20, 21, 28, 30, 40, 42, 50, 50 x 1, 56, 60, 98, 98 x 1, 100 a 100 x 1 tablet.

HDPE lahvička s LDPE zamačkávacím uzávěrem: 100 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

Teva B.V.
Swensweg 5

Haarlem, 2031GA
Nizozemsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Lamotrigin Actavis 25 mg: 21/189/05-C
Lamotrigin Actavis 50 mg: 21/190/05-C
Lamotrigin Actavis 100 mg: 21/191/05-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 15. 6. 2005
Datum posledního prodloužení registrace: 13. 1. 2010

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 11. 2025