

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Lamotrigin Desitin 20 mg/ml perorální suspenze

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden 1 ml perorální suspenze obsahuje 20 mg lamotriginu.

Pomocné látky se známými účinky:

Jeden 1 ml perorální suspenze obsahuje také 1,8 mg methylparabenu (E 218), 0,2 mg propylparabenu (E 216), 0,0011 mg kyseliny benzoové (E 210) a 0,676 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální suspenze

Bílá až téměř bílá suspenze s vůní jahod.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Epilepsie

Dospělí a dospívající od 13 let

- Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními i generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů.
- Záchvaty spojené s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Lamotrigin Desitin se podává jako přídavná léčba, ale u Lennoxova-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptikem (AED k zahájení léčby).

Děti a dospívající od 2 do 12 let

- Přídavná léčba epilepsie s parciálními i generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů a záchvatů spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem.
- Monoterapie záchvatů typických absencí.

Bipolární porucha

Dospělí od 18 let

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

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

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Znovuzahájení léčby

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

Jestliže očekávaný přínos léčby jasně nepřeváží možné riziko, doporučuje se, aby Lamotrigin Desitin nebyl znovu podáván pacientům, u kterých byla léčba ukončena z důvodu vyrážky spojené s předchozí léčbou lamotriginem.

Epilepsie

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

Pokud jsou souběžná antiepileptika vysazena, nebo jiná antiepileptika/léčivé přípravky přidány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, je třeba zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

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

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

Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fentyoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 – 400 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 700 mg.
Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit 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 nejvýše o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
Monoterapie záchvatů typických absencí	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1 – 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídavná terapie S valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	0,15 mg/kg/den* (jednou denně)	0,3 mg/kg/den (jednou denně)	1 – 5 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,3 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální

			odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fentyoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	0,6 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1,2 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	5 – 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 1,2 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 400 mg/den
Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):			
Tento dávkovací režim má být použit 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 ve dvou dílčích dávkách) K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			
* Pokud je vypočítaná denní dávka u pacientů užívajících valproát 1 mg nebo vyšší, ale nižší než 2 mg, lze podávat 2 mg lamotriginu obden po dobu prvních dvou týdnů. Pokud je vypočítaná denní dávka u pacientů užívajících valproát nižší než 1 mg, přípravek Lamotrigin Desitin se nemá podávat.			

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, současně užívaná antiepileptika mohou být vysazena a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem Lamotrigin Desitin.

Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídavné léčby epilepsie s parciálními záchvaty u dětí ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4). K dispozici nejsou žádné údaje o podávání u dětí do 1 měsíce. Lamotrigin Desitin se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto přípravek podat, viz body 4.4, 5.1 a 5.2.

Bipolární porucha

Doporučené zvyšování dávek a udržovací dávky u dospělých pacientů od 18 let jsou uvedeny níže v tabulkách. Přechodný režim zahrnuje zvyšování dávek lamotriginu k udržovací stabilizační 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 nemá být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Stabilizační dávka (6. týden)*
Monoterapie s lamotriginem, NEBO přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit 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) V klinických studiích byly používány dávky v rozmezí 100 až 400 mg/den.
Přídatná terapie S valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu– viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na jinou souběžnou 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 dávka 200 mg/den může být použita v závislosti na klinické odpovědi.
Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fentyoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	V 6. týdnu 300 mg/den a je-li potřeba, dávka se zvýší v 7. týdnu na obvyklou cílovou dávku 400 mg/den k dosažení optimální odpovědi (rozděleně ve dvou dílčích dávkách).
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), má být použito zvyšování dávkování lamotriginu doporučené pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

* Cílová stabilizační dávka se mění v závislosti na klinické odpovědi

Tabulka 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 ukázáno níže.

Léčebný režim	Současná stabilizační dávka lamotriginu (před vysazením)	1. týden (začátek vysazování léčby)	2. týden	Od 3. týdne*
Vysazování léčby valproátem (inhibitor glukuronidace lamotriginu - viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Při vysazení valproátu zdvojnásobte stabilizační dávka, nepřekračujte zvýšení o více než 100 mg/týden	100 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách).	
	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den	Udržovat tuto dávku (400 mg/den)
Vysazování induktorů glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení následujících přípravků: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	400 mg/den	400 mg/den	300 mg/den	200 mg/den
	300 mg/den	300 mg/den	225 mg/den	150 mg/den
	200 mg/den	200 mg/den	150 mg/den	100 mg/den
Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují glukuronidaci lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení přípravků, které výrazně neinhibují ani neindukují glukuronidaci lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den, rozdělená ve dvou dílčích dávkách), (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), 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 – úprava denní dávky lamotriginu u bipolární poruchy po přidání jiných přípravků:

S upravením 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 (zahájení přídatné léčby)	2. týden	Od 3. týdne
Přidání valproátu (inhibitor glukuronidace lamotriginu – viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu.	200 mg/den	100 mg/den	Udržovat tuto dávku (100 mg/den)	
	300 mg/den	150 mg/den	Udržovat tuto dávku (150 mg/den)	
	400 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den)	
Přidání induktorů glukuronidace lamotriginu pacientům NEužívajícím valproát (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit, při přidání následujících přípravků bez valproátu: 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
Přidání přípravků BEZ signifikantní inhibice nebo indukce glukuronidace lamotriginu (viz bod 4.5):				
Tento dávkovací režim má být použit, při přidání jiných přípravků bez signifikantní inhibice nebo indukce glukuronidace lamotriginu	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den; dávkovací rozmezí 100 – 400 mg/den)			
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim lamotriginu doporučený pro kombinaci s valproátem.				

Ukončení léčby lamotriginem u pacientů s bipolární poruchou

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

Děti a dospívající do 18 let

Přípravek Lamotigin Desitin se nedoporučuje používat u dětí do 18 let, protože randomizovaná studie s vysazením léku (*withdrawal study*) neprokázala významnou účinnost a ukázala zvýšený výskyt hlášení suicidality (viz body 4.4 a 5.1).

Obecná doporučení pro dávkování přípravku Lamotrigin Desitin u zvláštních skupin pacientů

Ženy užívající hormonální antikoncepci

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

Začátek užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory 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 nemá překročit toto rozmezí, pokud klinická odpověď nepodporí výraznější zvýšení. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před zahájením a po zahájení užívání hormonální antikoncepce mohou být brána jako potvrzení, že je původní koncentrace lamotriginu udržována. Je-li to nutné, dávka má být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejichž režim zahrnuje jeden týden bez medikace, má být monitorování plazmatické hladiny lamotriginu provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto jako lék první volby má být zvažována antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

Ukončení užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory 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 nenaznačuje jinak. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před ukončením a po ukončení užívání hormonální antikoncepce může být bráno jako potvrzení udržení původní koncentrace lamotriginu. Ženám, které si přejí ukončit užívání hormonální antikoncepce zahrnující jeden týden bez léčby, má být provedeno monitorování plazmatické hladiny lamotriginu během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzorky pro posouzení hladin lamotriginu po trvalém ukončení užívání antikoncepčních tablet nemají být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci

Zvyšování dávky má sledovat normální doporučené dávkování popsané v tabulkách.

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

Prizpůsobení doporučené udržovací dávky lamotriginu nemusí být potřebné.

Použití s přípravky obsahujícími estrogen

Účinek lamotriginu mohou ovlivnit jiné přípravky obsahující estrogen, jako jsou hormonální substituční terapie (HRT). Proto může být nutné pečlivé klinické sledování účinnosti lamotriginu, včetně měření jeho hladin v krvi, za účelem posouzení možné úpravy dávky, je-li to považováno za vhodné (viz bod 4.4).

Užívání s atazanavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě atazanavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu.

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

Užívání s lopinavirem/ritonavirem

Pokud se lamotrigin přidává k zavedené léčbě lopinavirem/ritonavirem, není nutná žádná úprava doporučeného postupného zvyšování dávky lamotriginu.

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

Starší pacienti (nad 65 let)

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

Porucha funkce ledvin

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

Porucha funkce jater

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

Způsob podání

Pouze k perorálnímu podání.

Perorální suspenzi před použitím dobře protřepat po dobu alespoň 10 sekund.

Dávkovací zařízení:

Věk (v letech)	Hmotnost (kg)	Objem při různých úrovních dávky (v ml)						
		0,15 mg/kg	0,3 mg/kg	0,6 mg/kg	1 mg/kg	1,2 mg/kg	5 mg/kg	10 mg/kg
2	11,5	0,1*	0,2*	0,3*	0,6*	0,7*	2,9**	5,8 [#]
3	13,9	0,1*	0,2*	0,4*	0,7*	0,8*	3,5**	7,0***
4	16,1	0,1*	0,2*	0,5*	0,8*	1,0*	4,0**	8,1 ^{##}
5	18,2	0,1*	0,3*	0,5*	0,9*	1,1**	4,6**	9,1 ^{##}
6	20,2	0,2*	0,3*	0,6*	1,0*	1,2**	5,1 [#]	10,1 ^{##}
7	22,4	0,2*	0,3*	0,7*	1,1**	1,3**	5,6 [#]	11,2 ^{##}

8	25	0,2*	0,4*	0,8*	1,3**	1,5**	6,3 ^{##}	12,5***
9	28,2	0,2*	0,4*	0,8*	1,4**	1,7**	7,1 ^{##}	14,1 ^{##}
10	31,9	0,2*	0,5*	1,0*	1,6**	1,9**	8,0***	16,0***
11	37	0,3*	0,6*	1,1**	1,9**	2,2**	9,3 ^{##}	18,5***
12	41,5	0,3*	0,6*	1,2**	2,1**	2,5**	10,4 ^{##}	20,8 ^{##}

13-17 let	12,5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	200 mg	500 mg	700 mg		
(v ml)	0,625 ml*	1,25 ml*	2,5 ml**	5 ml**	10 ml***	25 ml***	35 ml***		
18 a >18 let	12,5 mg	25 mg	50 mg	100 mg	150 mg	200 mg	225mg	300 mg	400 mg
(v ml)	0,625 ml*	1,25 ml*	2,5 ml**	5 ml**	7,5 ml***	10 ml***	11,25 ml ^{##}	15 ml***	20 ml***

*Použijte 1ml stříkačku

**Použijte 5ml stříkačku

***Použijte 20ml stříkačku

#Použijte 1ml a 5ml stříkačku

##Použijte 1ml a 20ml stříkačku

Dávky vyšší než 50 mg mají být podávány jednou denně nebo rozdělené ve dvou dílčích dávkách.

Pro podávání některým pacientům mohou být vhodnější jiné síly přípravku.

4.3 Kontraindikace

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

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Kožní vyrážka

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

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

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

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

Dále se zdá, že celkové riziko exantému silně souvisí:

- s vysokými iniciálními dávkami lamotriginu a s překročením doporučené eskalace jeho dávkování (viz bod 4.2);
- se současným používáním 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 u těchto pacientů přibližně trojnásobná než u pacientů bez této anamnézy.

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

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

Byl hlášen také exantém jako součást DRESS; rovněž známým jako syndrom hypersenzitivity. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, edém obličeje, abnormality krve, jater, ledvin a aseptickou meningitidu (viz bod 4.8). Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace hypersenzitivity (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 Desitin.

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).

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

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

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

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

Klinické zhoršení a riziko sebevraždy

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

Proto mají být pacienti pečlivě sledováni se zaměřením na výskyt sebevražedných myšlenek a chování a má být zvážena vhodná léčba. Pacienti (a jejich pečovatelé) mají být upozorněni na to, že v případě sebevražedných myšlenek nebo chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

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

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 dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi.

Při ukončení užívání hormonální antikoncepce může být clearance lamotriginu poloviční. Zvýšení koncentrace lamotriginu může být spojeno s nežádoucími účinky závislémi na dávce. Pacienti mají být sledováni s ohledem na tuto skutečnost.

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

Interakce mezi jinými druhy perorální antikoncepce nebo jinou léčbou s obsahem estrogenu (např. HST) a lamotriginem nebyly hodnoceny, 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 spolu 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 jednorochní aplikace však lamotrigin u lidí nevyvolal významné změny koncentrace hemoglobinu, průměrného objemu erytrocytů (MCV) ani koncentrace folátů v séru ani v erytrocytech. Významné změny koncentrace folátů v erytrocytech lamotrigin nevyvolal ani během pětileté aplikace.

Renální selhání

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

Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

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

EKG typu Brugada a další abnormality srdečního rytmu a převodního systému

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typickým EKG typu Brugada.

Na základě nálezů *in vitro* by lamotrigin mohl potenciálně zpomalit komorové vedení (rozšířit QRS) a indukovat proarytmii v terapeuticky relevantních koncentracích u pacientů se srdečním onemocněním. Lamotrigin se chová jako slabé antiarytmikum třídy IB s přidruženými potenciálními riziky závažných nebo fatálních srdečních příhod. Souběžné užívání jiných blokátorů sodíkových kanálů může dále zvýšit riziko proarytmie a zpoždění komorového vedení (viz bod 5.3). Při terapeutických dávkách až do 400 mg/den lamotrigin nezpomalil komorové vedení (nerozšířil QRS) ani nezpůsobil prodloužení QT intervalu u zdravých jedinců v důkladné studii QT intervalu. 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 dostupné údaje hodnotící vliv lamotriginu na růst, sexuální dospívání, kognitivní a emocionální vývoj a na vývoj týkající se chování u dětí.

Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií

Tak jako to tomu u ostatních antiepileptik, náhlé ukončení léčby lamotriginem může znovu vyprovokovat epileptické záchvaty (*rebound seizures*). Pokud nejsou urgentní bezpečnostní důvody (například exantém) k náhlému vysazení tohoto přípravku, má se přípravek Lamotrigin Desitin vysazovat postupným snižováním dávky v průběhu dvou týdnů.

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

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

Lamotrigin může zhoršit myoklonické záchvaty.

Dosavadní údaje poukazují na to, že odpovědi při kombinaci s induktory enzymů jsou menší než při kombinaci s antiepileptiky, která enzymy neindukují. Příčina je neznámá.

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

Bezpečnostní opatření spojená s bipolární poruchou

Děti a dospívající do 18 let

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

Pomocné látky:

Tento léčivý přípravek obsahuje methylparaben (E 218) a propylparaben (E 216), které mohou způsobit alergické reakce (i opožděné).

Tento léčivý přípravek obsahuje sodík.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné 5ml dávce, to znamená, že je v podstatě ‚bez sodíku‘.

Tento léčivý přípravek obsahuje

0,0011 mg kyseliny benzoové v jednom mililitru.

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)-glukuronyltransferázy (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: Vliv léčivých přípravků na hladinu lamotriginu

Přípravky, které zvyšují hladinu lamotriginu	Přípravky, které snižují hladinu lamotriginu	Přípravky, které mají malý nebo žádný vliv na hladinu lamotriginu
valproát	atazanavir/ritonavir*	aripiprazol
	karbamazepin	bupropion

	kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel*	felbamát
	lopinavir/ritonavir	gabapentin
	fenobarbital	lakosamid
	fenytoin	levetiracetam
	primidon	lithium
	rifampicin	olanzapin
		oxkarbazepin
		paracetamol
		perampanel
		pregabalin
		topiramát
		zonisamid

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

Interakce zahrnující antiepileptika

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném 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 údajů získaných ze tří placebem kontrolovaných klinických studií sledujících podpurnou léčbu perampanelem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty, 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 podávaných 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 lithium-glukonátu dvakrát denně po dobu šesti dnů nebyla ovlivněna podáním lamotriginu v dávce 100 mg/den.

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

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

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

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

In vitro inhibiční studie ukázaly, že vznik primárního metabolitu lamotriginu, 2-N-glukuronidu, je minimálně inhibován amitriptylinem, bupropionem, klonazepamem, haloperidolem nebo lorazepamem. Výsledky těchto provedených studií rovněž naznačují, že metabolismus lamotriginu není pravděpodobně inhibován klozapinem, fluoxetinem, fenelzinem, risperidonem, sertralinem nebo trazodonem. Údaje metabolismu bufuralolu získaného z lidských jaterních mikrosomů dále naznačují, že lamotrigin nevede k redukcí clearance léčiv metabolizovaných převážně pomocí CYP2D6.

Interakce zahrnující hormonální antikoncepci

Účinek hormonální antikoncepce na farmakokinetiku lamotriginu

U 16 dobrovolnic bylo ve studii zjištěno, že podávání 30 µg ethinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu v rámci kombinované perorální antikoncepce způsobilo přibližně dvojnásobné zvýšení perorální clearance lamotriginu, což vedlo k průměrnému snížení AUC lamotriginu o 52 % a C_{max} o 39 %. Sérové koncentrace lamotriginu se v průběhu týdne bez medikace (*pill-free week*) zvyšovaly; koncentrace na konci týdne bez medikace byly v průměru přibližně dvojnásobné oproti hodnotám během současné terapie (viz bod 4.4). Samotné užívání hormonální antikoncepce zpravidla nevyžaduje úpravy doporučeného schématu navyšování dávky lamotriginu, nicméně při zahájení nebo ukončení užívání hormonální antikoncepce bude ve většině případů nutné udržovací dávku lamotriginu zvýšit nebo snížit (viz bod 4.2).

Účinek lamotriginu na farmakokinetiku hormonální antikoncepce

Ve studiích na 16 dobrovolnicích neměla dávka 300 mg lamotriginu při ustáleném stavu žádný účinek na farmakokinetiku ethinylestradiolové složky kombinované perorální antikoncepce. 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 hodnoceny 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 indukcí glukuronidace. U pacientů léčených současně 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 v dávce 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 inhibítorem 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 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 být poskytnuto poradenství specialistou. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba potřebu antiepileptické léčby znovu přehodnotit. U žen léčených pro epilepsii je třeba se vyhnout náhlému vysazení antiepileptické léčby vzhledem k možnému výskytu průlomových záchvatů (*breakthrough seizures*), které mohou mít závažné důsledky pro ženu i nenarozené dítě. 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 údajů u těhotných žen, které dostávaly lamotrigin v monoterapii v průběhu prvního trimestru těhotenství (více než 8 700), nenasvědčuje zásadnímu zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpových vad obličeje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

Lamotrigin je slabým inhibátorem 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 terapeutický efekt. 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 sérové hladiny lamotriginu mají být sledovány před, v průběhu a po období těhotenství, a taktéž v krátkém období po porodu. Pokud je to nutné, dávka má být přizpůsobena tak, aby udržela sérové koncentrace lamotriginu na stejné úrovni jako před otěhotněním, nebo přizpůsobena klinické odpovědi. Navíc po porodu mají být sledovány nežádoucí účinky spojené s dávkou.

Kojení

Je zaznamenáno, že lamotrigin prochází 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.

Potenciální přínos kojení má být zvážěn proti potenciálnímu riziku nežádoucích účinků, které se mohou objevit u kojence. Pokud se žena během léčby lamotriginem rozhodne kojit, kojenec má být sledován pro nežádoucí účinky jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.

Fertilita

V reprodukčních studiích na zvířatech podávání lamotriginu 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 mají specifické záležitosti týkající se řízení dopravních prostředků 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, kolísání těžiště při stoji (*body sway*) a subjektivně pociťované sedativní účinky se nelišil od vlivu placeba. V klinických studiích s lamotriginem byly hlášeny nežádoucí účinky neurologického charakteru jako závrať a diplopie, proto před řízením dopravních prostředků nebo obsluhou strojů musí pacienti zjistit individuální vnímavost na léčbu přípravkem Lamotigin Desitin.

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).

Třídy 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)	
	Lymfadenopatie ¹ , pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Syndrom hypersenzitivity ²	Velmi vzácné
	Hypogamaglobulinemie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Agresivita, podrážděnost	Časté
	Zmatenost, halucinace, tiky (motorické a/nebo vokální tiky)	Velmi vzácné
	Noční můry	Není známo
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy ^{§†}	Velmi časté
	Somnolence ^{†§} , závrať ^{†§} , tremor ^{††} , insomnie [†] 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
	Stevensův-Johnsonův syndrom [§]	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza	Velmi vzácné
	Léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky ²	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie [§]	Časté
	Lupoidní reakce	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Tubulointerstiální nefritida, syndrom tubulointerstiální 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 hypersenzitivity (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 hypersenzitivity (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 léčba lamotriginem přerušit (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 hypersenzitivní reakcí, ale byl hlášen výskyt izolovaných případů bez zjevných příznaků hypersenzitivity.

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 přípravkem Lamotrigin Desitin 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 lékovou reakci 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 léčbou valproátem (viz bod 4.2).

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

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

případně na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 49/48

100 00 Praha 10

e-mail: farmakovigilance@sukl.gov.cz.

4.9 Předávkování

Příznaky

Bylo popsáno akutní požití dávek přesahujících desetinásobek až dvacetinásobek maximální terapeutické dávky, včetně fatálních případů. Příznaky předávkování zahrnovaly nystagmus, ataxii, poruchy vědomí, generalizované tonicko-klonické záchvaty (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.

Léčba

Pacient, u něhož došlo k předávkování, má být hospitalizován a má mu být poskytována náležitá podpurná terapie. Má být poskytnuta léčba s cílem snížení absorpce (aktivní 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. U předávkování nejsou zkušenosti s hemodialýzou. U šesti dobrovolníků se selháním ledvin bylo 20 % lamotriginu odstraněno z organismu v průběhu čtyřhodinové hemodialýzy (viz bod 5.2).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antiepileptika; jiná antiepileptika

ATC kód: N03AX09

Mechanismus účinku

Výsledky farmakologických studií naznačují, že lamotrigin je frekvenčně a napětově závislý (*use- and voltage-dependent*) blokátor napětově řízených sodíkových kanálů. Inhibuje trvalé repetitivní výboje neuronů a inhibuje uvolňování glutamátu (neurotransmitter, který hraje klíčovou úlohu ve vzniku epileptických záchvatů). Tyto účinky pravděpodobně přispívají k antikonvulzivním vlastnostem lamotriginu.

Na rozdíl od toho nebyl mechanismus, kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy, objasněn, ačkoliv interakce s napětově řízenými sodíkovými kanály je pravděpodobně významná.

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 placeba, zatímco jak fenytoin v dávce 1 000 mg, tak diazepam v dávce 10 mg, každý významně narušily jemnou vizuálně-motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kolísání těžiště při stoji a navodily subjektivní sedativní příznaky.

V jiné studii jednotlivé perorální dávky 600 mg karbamazepinu významně narušily jemnou vizuálně-motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kolísání těžiště při stoji a zrychlily srdeční frekvenci, zatímco výsledky získané s lamotriginem v dávkách 150 mg a 300 mg se nelišily od výsledků placeba.

Studie vlivu lamotriginu na srdeční převodní systém

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou

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

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

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

„Podíl“ pacientů bez příhody v 76. týdnu						
	Studie SCAB2003 Bipolar I			Studie SCAB2006 Bipolar I		
Vstupní kritéria	Depresivní epizoda			Manická epizoda		
	lamotrigin	lithium	placebo	lamotrigin	lithium	placebo
bez intervence	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-hodnota Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
bez 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-hodnota Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

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

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

Pediatrická populace

Děti ve věku od 1 do 24 měsíců

Účinnost a bezpečnost přidatné léčby u pacientů ve věku 1 až 24 měsíců s parciálními záchvaty byly sledovány v malé dvojitě zaslepené placebem kontrolované studii s vysazením léku. 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 záchvatů) 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 %, 95% CI -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 záchvatů (≥ 50 %) častěji u dětí mladších 2 let (26 %) ve srovnání se staršími dětmi (14 %).

Lennoxův-Gastautův syndrom

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

Prevence výskytu epizod poruchy nálady u dětí (10 – 12 let) a dospívajících (13 – 17 let)
Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, randomizovaná, studie s paralelními skupinami a s vysazením léku hodnotila účinnost a bezpečnost lamotriginu s okamžitým uvolňováním jako přídatné udržovací léčby k oddálení epizod poruch nálady chlapců a dívek (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 souběžně podávaným antipsychotikem nebo jinými náladu stabilizujícími léky. Výsledek primární analýzy účinnosti (doba do výskytu bipolární epizody – TOBE, *time to occurrence of a bipolar event*) nedosáhl statistické významnosti ($p = 0,0717$), účinnost tedy nebyla prokázána. Kromě toho bezpečnostní výsledky ukázaly nárůst hlášení sebevražedného chování u lamotriginem léčených pacientů: 5 % (4 pacienti) v rameni s lamotriginem v porovnání s 0 u placeba (viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Lamotrigin se rychle a beze zbytku vstřebává ze střeva a nepodléhá významné metabolizaci při prvním průchodu játry. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi 2,5 hodiny po perorálním podání. Po požití potravy se doba nutná k dosažení maximálních koncentrací poněkud prodlouží, avšak rozsah vstřebávání není ovlivněn.

Existuje značné interindividuální kolísání v hodnotách maximálních koncentrací v ustáleném stavu, na druhé straně se však individuální koncentrace mění zřídka.

Distribuce

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

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

Biotransformace

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

Lamotrigin indukuje svůj vlastní metabolismus v mírném rozsahu závislém na dávce. Neexistuje však důkaz o tom, že by lamotrigin ovlivňoval farmakokinetiku ostatních antiepileptik, a údaje svědčí o tom, že pravděpodobně nedochází k interakci mezi lamotriginem a přípravky metabolizovanými enzymy cytochromu P₄₅₀.

Eliminace

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

Poločas eliminace lamotriginu je do značné míry ovlivňován průvodní medikací.

Průměrný poločas se při souběžném podávání lamotriginu a léčiv indukujících glukuronidaci, jakými jsou karbamazepin a fenytoin, snižuje přibližně na 14 hodin a při podávání lamotriginu pouze s valproátem se zvyšuje v průměru na 70 hodin (viz bod 4.2).

Linearita

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

Zvláštní skupiny pacientů

Děti

Clearance lamotriginu přepočtena na tělesnou hmotnost je vyšší u dětí než u dospělých. Nejvyšší hodnoty clearance je dosaženo u dětí mladších 5 let.

Poločas eliminace lamotriginu je obecně kratší u dětí než u dospělých, s průměrnou hodnotou přibližně 7 hodin, pokud se lamotrigin podává spolu s induktory jaterních enzymů, jakými jsou karbamazepin a fenytoin. Při současném podávání pouze valproátu se u dětí poločas eliminace zvyšuje na 45 až 50 hodin (viz bod 4.2).

Děti ve věku 2 až 26 měsíců

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

Starší pacienti

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

Porucha funkce ledvin

Dvaceti dobrovolníkům s chronickým renálním selháním a dalším šesti hemodialyzovaným pacientům byla podávána jednotlivá dávka 100 mg lamotriginu. Průměrné hodnoty clearance byly 0,42 ml/min/kg (u pacientů s chronickým renálním selháním), 0,33 ml/min/kg (v období mezi hemodialýzami) a 1,57 ml/min/kg (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 0,58 ml/min/kg. Průměrné poločasy eliminace byly 42,9 hodin (u pacientů s chronickým renálním selháním), 57,4 hodin (v období mezi hemodialýzami) a 13 hodin (v průběhu hemodialýz) ve srovnání se zdravými dobrovolníky, kde byla tato hodnota 26,2 hodin. Z celkového množství lamotriginu v těle bylo v průměru 20 % (rozmezí = 5,6 až 35,1) eliminováno hemodialýzou v průběhu čtyř hodin. Úvodní dávka pro tyto pacienty by se měla řídit původní medikací. U pacientů s významnou poruchou funkce ledvin může být účinná snížená udržovací dávka (viz body 4.2 a 4.4).

Porucha funkce jater

Byly provedeny farmakokinetické studie s jednorázovou dávkou u 24 pacientů s různým stupněm poruchy funkce jater a u 12 zdravých dobrovolníků sloužících jako kontrolní skupina. Střední hodnota (medián) clearance lamotriginu byla 0,31, resp. 0,24, resp. 0,10 ml/min/kg ve skupinách s poruchou funkce jater stupně A, resp. B, resp. C (podle Childovy Pughovy klasifikace) 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 těžkou nebo těžkou poruchou funkce jater (viz bod 4.2).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Studie reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků neprokázaly teratogenní účinky, ale bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a opožděná osifikace skeletu při vystavení nižším nebo stejným dávkám očekávaným u klinické expozice. Protože vyšší úrovně expozice 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 juvenilních 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 je terapeutická expozice u dospělého člověka, 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 člověka.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Methylparaben (E 218)

Propylparaben (E 216)

Simetikonová emulze [obsahuje kyselinu benzoovou (E 210), čištěnou vodu, simetikon, polysorbát 65, methylcelulózu, makrogol-400-monostearát, glyceryl stearát, xantanovou gumu, kyselinu sorbovou a kyselinu sírovou]

Karbomer 974 P

Glycerol

Dihydrát sodné soli sacharinu

Roztok hydroxidu sodného (k úpravě pH)

Jahodové aroma [obsahuje propylenglykol (E 1520)]

Čištěná voda

6.2 Inkompatibilit

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky ani podáván prostřednictvím výživové sondy.

6.3 Doba použitelnosti

2 roky

Po prvním otevření: 60 dní

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička z hnědého skla (třídy III)

s bílým plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem garantujícím neporušenost obalu, který se skládá z vnitřní vrstvy z polypropylenu, vnější vrstvy z polyethylenu a těsnicí vložky z expandovaného polyethylenu (EPE).

Jedno balení obsahuje tři stříkačky pro perorální podání a jeden adaptér. Stříkačky jsou jedna stříkačka pro perorální podání o objemu 1 ml s označením po 0,1 ml a stupnicí po 0,01 ml, jedna stříkačka pro perorální podání o objemu 5 ml s označením po 0,5 ml a stupnicí po 0,1 ml a jedna stříkačka pro perorální podání s označením po 1 ml a stupnicí po 0,5 ml.

Stříkačky pro perorální podání se skládají z válce z polypropylenu a pístu z polyethylenu.

Velikost balení: 300 ml perorální suspenze

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Německo

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

21/365/23-C

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

17. 3. 2026

10. DATUM REVIZE TEXTU

17. 3. 2026