

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

MEDOTRIGIN 25 mg  
MEDOTRIGIN 50 mg  
MEDOTRIGIN 100 mg  
MEDOTRIGIN 200 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna 25 mg tableta obsahuje 25 mg lamotrigínu.  
Jedna 50 mg tableta obsahuje 50 mg lamotrigínu.  
Jedna 100 mg tableta obsahuje 100 mg lamotrigínu.  
Jedna 200 mg tableta obsahuje 200 mg lamotrigínu.

#### Pomocná látka so známym účinkom: monohydrát laktózy

Jedna tableta lieku MEDOTRIGIN 25 mg obsahuje 24,7 mg monohydrátu laktózy.  
Jedna tableta lieku MEDOTRIGIN 50 mg obsahuje 49,4 mg monohydrátu laktózy.  
Jedna tableta lieku MEDOTRIGIN 100 mg obsahuje 98,8 mg monohydrátu laktózy.  
Jedna tableta lieku MEDOTRIGIN 200 mg obsahuje 197,6 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta

25 mg tablety sú béžové okrúhle ploché označené MC na jednej strane s priemerom 6 mm.  
50 mg tablety sú béžové okrúhle ploché s deliacou ryhou s priemerom 8 mm.  
100 mg tablety sú béžové okrúhle ploché s deliacou ryhou s priemerom 9,5 mm.  
200 mg tablety sú béžové okrúhle ploché s deliacou ryhou s priemerom 12,7 mm.

Tablety sa môžu rozdeliť na rovnaké polovice, okrem 25 mg tabliet, ktoré nemajú deliacu ryhu.

### 4 KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutické indikácie

##### Epilepsia

*Dospelí a dospievajúci vo veku 13 a viac rokov*

- Prídavná liečba alebo monoterapia parciálnych záchvatov a generalizovaných záchvatov zahŕňajúcich tonicko-klonické záchvaty.
- Záchvaty súvisiace s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom. MEDOTRIGIN sa podáva ako prídavná terapia, ale môže byť úvodným antiepileptickým liekom (AE), ktorým sa začne liečba pri Lennoxovom-Gastautovom syndróme.

*Deti a dospievajúci vo veku od 2 do 12 rokov*

- Prídavná liečba parciálnych záchvatov a generalizovaných záchvatov zahŕňajúcich tonicko-klonické záchvaty a záchvaty súvisiace s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.
- Monoterapia záchvatov typu absencie.

## Bipolárna porucha

### *Dospelí vo veku 18 a viac rokov*

- K prevencii depresívnych epizód u pacientov s bipolárnou poruchou typu I, u ktorých sa vyskytujú prevažne depresívne epizódy (pozri časť 5.1).

MEDOTRIGIN nie je indikovaný na akútnu liečbu manických alebo depresívnych epizód.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Spôsob podávania

Tablety MEDOTRIGIN sa majú prehltnúť vcelku a nemajú sa žuvať ani rozdrviť.

### Dávkovanie

Ak vypočítaná dávka lamotrigínu (napríklad na liečbu detí s epilepsiou alebo pacientov s poruchou funkcie pečene) nezodpovedá celým tabletám, podá sa dávka, ktorá zodpovedá nižšiemu počtu celých tabliet.

### *Opätovné začatie liečby*

Lekári majú posúdiť potrebu zvyšovania udržiavacej dávky, pri opätovnom začatí liečby liekom MEDOTRIGIN u pacientov, ktorí prerušili užívanie lieku MEDOTRIGIN z akéhokoľvek dôvodu, pretože riziko závažnej vyrážky je spojené s vysokými počiatočnými dávkami a s prekročením odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu (pozri časť 4.4). Čím je časový odstup od predchádzajúcej dávky väčší, tým dôkladnejšie zváženie sa musí venovať zvyšovaniu udržiavacej dávky. Keď časový odstup od prerušenia podávania lamotrigínu presahuje päť polčasov (pozri časť 5.2), MEDOTRIGIN sa zvyčajne má zvyšovať na udržiavaciu dávku podľa príslušnej schémy. Liečbu liekom MEDOTRIGIN sa neodporúča znovu začať u pacientov, ktorí ju prerušili z dôvodu vyrážky súvisiacej s predošlou liečbou lamotrigínom, pokiaľ potenciálny prínos jasne neprevyšuje riziko.

### *Epilepsia*

Odporúčané zvyšovanie dávky a udržiavacie dávky pre dospelých a dospievajúcich vo veku 13 a viac rokov (Tabuľka 1) a pre deti a dospievajúcich vo veku od 2 do 12 rokov (Tabuľka 2) sú uvedené nižšie. Kvôli riziku vyrážky sa počiatočná dávka aj jej ďalšie zvyšovanie nemá prekračovať (pozri časť 4.4).

Keď sa súbežne podávané AE vysadia alebo keď sa iné AE/lieky pridajú k liečebným režimom obsahujúcim lamotrigín, má sa vziať do úvahy, aký vplyv to môže mať na farmakokinetiku lamotrigínu (pozri časť 4.5).

*Tabuľka 1: Dospelí a dospievajúci vo veku 13 a viac rokov - odporúčaný režim liečby epilepsie*

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	Zvyčajná udržiavacia dávka
Monoterapia:	25 mg/deň (jedenkrát denne)	50 mg/deň (jedenkrát denne)	100 – 200 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 50 – 100 mg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede Niektorí pacienti vyžadujú na dosiahnutie požadovanej odpovede 500 mg/deň

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	Zvyčajná udržiavacia dávka
<b>Prídavná terapia S valproátom (inhibítorom glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s valproátom bez ohľadu na ďalšie súbežne podávané lieky	12,5 mg/deň (podávaných ako 25 mg každý druhý deň)	25 mg/deň (jedenkrát denne)	100 – 200 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 25 – 50 mg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede.
<b>Prídavná terapia BEZ valproátu a S induktormi glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť bez valproátu, ale s: fenytoínom karbamazepínom fenobarbitalom primidónom rifampicínom lopinavirom/ritonavírom	50 mg/deň (jedenkrát denne)	100 mg/deň (rozdelených do dvoch dávok)	200 – 400 mg/deň (rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 100 mg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede Niektorí pacienti vyžadujú na dosiahnutie požadovanej odpovede 700 mg/deň
<b>Prídavná terapia BEZ valproátu a BEZ induktorov glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s inými liekmi, ktoré významne neinhibujú ani neindukujú glukuronidáciu lamotrigínu	25 mg/deň (jedenkrát denne)	50 mg/deň (jedenkrát denne)	100 – 200 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 50 – 100 mg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede
U pacientov užívajúcich lieky, u ktorých farmakokinetické interakcie s lamotrigínom nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 4.5), sa má použiť režim liečby, ktorý je odporúčaný pre lamotrigín podávaný v kombinácii s valproátom.			

Tabuľka 2: Deti a dospelí vo veku od 2 do 12 rokov - odporúčaný režim liečby epilepsie (celková denná dávka v mg/kg telesnej hmotnosti/deň) \*\*

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	Zvyčajná udržiavacia dávka
<b>Monoterapia záchvatov typu absencie:</b>	0,3 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	0,6 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	1 – 15 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 0,6 mg/kg/deň raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede a do maximálnej udržiavacej dávky 200 mg/deň
<b>Prídavná terapia S valproátom (inhibítorom glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s valproátom bez ohľadu na ďalšie súbežne podávané lieky	0,15 mg/kg/deň * (jedenkrát denne)	0,3 mg/kg/deň (jedenkrát denne)	1 – 5 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 0,3 mg/kg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede a do maximálnej udržiavacej dávky 200 mg/deň

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	Zvyčajná udržiavacia dávka
<b>Prídavná terapia BEZ valproátu a S induktormi glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>			
Tento dávkovací režim sa má použiť bez valproátu, ale s: fenytoínom karbamazepínom fenobarbitalom primidónom rifampicínom lopinavirom/ritonavírom	0,6 mg/kg/deň (rozdelených do dvoch dávok)	1,2 mg/kg/deň (rozdelených do dvoch dávok)	5 – 15 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 1,2 mg/kg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede a do maximálnej udržiavacej dávky 400 mg/deň
<b>Prídavná terapia BEZ valproátu a BEZ induktorov glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s inými liekmi, ktoré významne neinhibujú ani neindukujú glukuronidáciu lamotrigínu	0,3 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	0,6 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	1 – 10 mg/kg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok) Potrebnú udržiavaciu dávku možno dosiahnuť zvyšovaním dávky najviac o 0,6 mg/kg raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede a do maximálnej udržiavacej dávky 200 mg/deň
U pacientov užívajúcich lieky, u ktorých farmakokinetické interakcie s lamotrigínom nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 4.5), sa má použiť režim liečby, ktorý je odporúčaný pre lamotrigín podávaný v kombinácii s valproátom.			
*Pokiaľ je vypočítaná denná dávka u pacientov užívajúcich valproát 1 mg a viac, ale menej ako 2 mg, tiež je možné použiť inú dostupnú formu lamotrigínu 2 mg užívanou v prvých dvoch týždňoch každý druhý deň. Pokiaľ je vypočítaná denná dávka u pacientov užívajúcich valproát menší ako 1 mg, MEDOTRIGIN sa nemá podávať. ** Pokiaľ sa vypočítaná dávka lamotrigínu nedá dosiahnuť pomocou celých tabliet, dávka sa má zaokrúhliť smerom nadol na najbližšiu celú tabletu.			

Aby sa zaistilo udržanie terapeutickej dávky, je nutné sledovať telesnú hmotnosť dieťaťa a pri výskyte zmien telesnej hmotnosti dávku prehodnotiť. Je pravdepodobné, že pacienti vo veku od dvoch do šiestich rokov budú vyžadovať udržiavaciu dávku pri hornej hranici odporúčaného dávkovania. Keď sa pri prídavnej liečbe dosiahne kontrola epilepsie, súbežne podávané AE sa môžu vysadiť a pacienti môžu pokračovať v monoterapii liekom MEDOTRIGIN.

#### Deti mladšie ako 2 roky

K dispozícii sú obmedzené údaje o účinnosti a bezpečnosti lamotrigínu ako prídavnej terapie parciálnych záchvatov u detí vo veku od 1 mesiaca do 2 rokov (pozri časť 4.4). Nie sú k dispozícii žiadne údaje u detí mladších ako 1 mesiac. MEDOTRIGIN sa preto neodporúča užívať u detí mladších ako 2 roky. Ak sa na základe klinickej potreby napriek tomu prijme rozhodnutie o liečbe, pozri časti 4.4, 5.1 a 5.2.

#### *Bipolárna porucha*

Odporúčané zvyšovanie dávky a udržiavacie dávky pre dospelých vo veku 18 a viac rokov sú uvedené nižšie v tabuľkách. Prechodný režim obsahuje zvyšovanie dávky lamotrigínu na udržiavaciu stabilizačnú dávku počas šiestich týždňov (Tabuľka 3), po ktorej sa môže prerušiť podávanie iných psychotropných liekov a/alebo AE, ak je to klinicky indikované (Tabuľka 4). Úpravy dávky po pridaní iných psychotropných liekov a/alebo AE sú taktiež poskytnuté nižšie (Tabuľka 5). Kvôli riziku vyrážky sa počiatočná dávka aj jej ďalšie zvyšovanie nemá prekračovať (pozri časť 4.4).

Tabuľka 3: Dospelí vo veku 18 a viac rokov - odporúčané zvyšovanie dávky až do udržiavacej celkovej dennej stabilizačnej dávky pri liečbe bipolárnej poruchy

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	5. týždeň	Cieľová stabilizačná dávka (6. týždeň)*
<b>Monoterapia s lamotrigínom ALEBO prídavná terapia BEZ valproátu a BEZ induktorov glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s inými liekmi, ktoré významne neinhibujú ani neindukujú glukuronidáciu lamotrigínu	25 mg/deň (jedenkrát denne)	50 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	100 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	200 mg/deň - zvyčajná cieľová dávka na dosiahnutie optimálnej odpovede (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok). V klinických štúdiách boli použité dávky v rozsahu 100 – 400 mg/deň
<b>Prídavná terapia S valproátom (inhibitorom glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5):</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť s valproátom bez ohľadu na ďalšie súbežne podávané lieky	12,5 mg/deň (podávaných ako 25 mg každý druhý deň)	25 mg/deň (jedenkrát denne)	50 mg/deň (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok)	100 mg/deň - zvyčajná cieľová dávka na dosiahnutie optimálnej odpovede (jedenkrát denne alebo rozdelených do dvoch dávok). Môže sa použiť maximálna dávka 200 mg/deň, a to v závislosti od klinickej odpovede
<b>Prídavná terapia BEZ valproátu a S induktormi glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť bez valproátu, ale s: fenytoínom karbamazepínom fenobarbitalom primidónom rifampicínom lopinavirom/ritonavirom	50 mg/deň (jedenkrát denne)	100 mg/deň (rozdelených do dvoch dávok)	200 mg/deň (rozdelených do dvoch dávok)	300 mg/deň v 6. týždni, podľa potreby zvýšených na zvyčajnú cieľovú dávku 400 mg/deň v 7. týždni, aby sa dosiahla optimálna odpoveď (rozdelených do dvoch dávok)
U pacientov užívajúcich lieky, u ktorých farmakokinetické interakcie s lamotrigínom nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 4.5), sa má použiť zvyšovanie dávky, ktoré je odporúčané pre lamotrigín podávaný v kombinácii s valproátom.				

\* Cieľová stabilizačná dávka sa bude meniť v závislosti od klinickej odpovede

Tabuľka 4: Dospelí vo veku 18 a viac rokov - udržiavacia stabilizačná celková denná dávka po vysadení súbežne podávaných liekov pri liečbe bipolárnej poruchy

Po dosiahnutí cieľovej dennej udržiavacej stabilizačnej dávky sa môžu iné lieky vysadiť, ako je uvedené nižšie.

Režim liečby	Súčasná stabilizačná dávka lamotrigínu (pred vysadením iných liekov)	1. týždeň (počínajúc vysadením iných liekov)	2. týždeň	Od 3. týždňa*
<b>Vysadenie valproátu (inhibítora glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:</b>				
Po vysadení valproátu zdvojnásobte stabilizačnú dávku, nezvyšujte dávku o viac ako 100 mg/týždeň	100 mg/deň	200 mg/deň	Udržiavajte túto dávku (200 mg/deň) (rozdelených do dvoch dávok)	
	200 mg/deň	300 mg/deň	400 mg/deň	Udržiavajte túto dávku (400 mg/deň)
<b>Vysadenie induktorov glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť po vysadení: fenytoínu, karbamazepínu, fenobarbitalu, primidónu, rifampicínu, lopinaviru/ritonaviru	400 mg/deň	400 mg/deň	300 mg/deň	200 mg/deň
	300 mg/deň	300 mg/deň	225 mg/deň	150 mg/deň
	200 mg/deň	200 mg/deň	150 mg/deň	100 mg/deň
Vysadenie liekov, ktoré významne NEINHIBUJÚ ani NEINDUKUJÚ glukuronidáciu lamotrigínu (pozri časť 4.5):				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť po vysadení iných liekov, ktoré významne neinhibujú ani neindukujú glukuronidáciu lamotrigínu	Udržiavajte cieľovú dávku dosiahnutú pri zvyšovaní dávky (200 mg/deň; rozdelených do dvoch dávok) (rozsah dávok 100 – 400 mg/deň)			
U pacientov užívajúcich lieky, u ktorých farmakokinetické interakcie s lamotrigínom nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 4.5), sa odporúča režim liečby lamotrigínom, pri ktorom sa spočiatku udržiava aktuálna dávka a liečba lamotrigínom sa upravuje podľa klinickej odpovede.				

\* Dávka môže byť podľa potreby zvýšená na 400 mg/deň

*Tabuľka 5: Dospelí vo veku 18 a viac rokov - úprava dennej dávky lamotrigínu po pridaní iných liekov pri liečbe bipolárnej poruchy*

Nie sú klinické skúsenosti s upravovaním dennej dávky lamotrigínu po pridaní iných liekov. Na základe štúdií skúmajúcich interakcie s inými liekmi sa však môže odporúčať nasledovné:

Režim liečby	Súčasná stabilizačná dávka lamotrigínu (pred pridaním iných liekov)	1. týždeň (počínajúc pridaním iných liekov)	2. týždeň	Od 3. týždňa
<b>Pridanie valproátu (inhibítora glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť po pridaní valproátu bez ohľadu na ďalšie súbežne podávané lieky	200 mg/deň	100 mg/deň	Udržiavajte túto dávku (100 mg/deň)	
	300 mg/deň	150 mg/deň	Udržiavajte túto dávku (150 mg/deň)	
	400 mg/deň	200 mg/deň	Udržiavajte túto dávku (200 mg/deň)	

Režim liečby	Súčasná stabilizačná dávka lamotrigínu (pred pridaním iných liekov)	1. týždeň (počínajúc pridaním iných liekov)	2. týždeň	Od 3. týždňa
<b>Pridanie induktorov glukuronidácie lamotrigínu u pacientov, ktorí NEUŽÍVAJÚ valproát (pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť pri liečbe bez valproátu po pridaní: fenytoínu karbamazepínu fenobarbitalu primidónu rifampicínu lopinaviru/ritonaviru	200 mg/deň	200 mg/deň	300 mg/deň	400 mg/deň
	150 mg/deň	150 mg/deň	225 mg/deň	300 mg/deň
	100 mg/deň	100 mg/deň	150 mg/deň	200 mg/deň
<b>Pridanie liekov, ktoré významne NEINHIBUJÚ ani NEINDUKUJÚ glukuronidáciu lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>				
Táto dávkovacia schéma sa má použiť po pridaní iných liekov, ktoré významne neinhibujú ani neindukujú glukuronidáciu lamotrigínu	Udržiavajte cieľovú dávku dosiahnutú pri zvyšovaní dávky (200 mg/deň; rozsah dávok 100 – 400 mg/deň)			
U pacientov užívajúcich lieky, u ktorých farmakokinetické interakcie s lamotrigínom nie sú v súčasnosti známe (pozri časť 4.5), sa má použiť režim liečby, ktorý je odporúčaný pre lamotrigín podávaný v kombinácii s valproátom.				

#### Vysadenie lieku MEDOTRIGIN u pacientov s bipolárnou poruchou

V klinických štúdiách nenastalo žiadne zvýšenie vo výskyte, závažnosti ani type nežiaducich reakcií po náhlom ukončení podávania lamotrigínu oproti placebo. Pacienti preto môžu ukončiť užívanie lieku MEDOTRIGIN bez postupnej redukcie dávky.

#### Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov

MEDOTRIGIN sa neodporúča užívať u detí mladších ako 18 rokov, pretože randomizovaná vyradovacia klinická štúdia nepreukázala významnú klinickú účinnosť a ukázala zvýšené hlásenie suicidality (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### *Všeobecné odporúčania pre dávkovanie lieku MEDOTRIGIN u osobitných skupín pacientov*

##### Ženy užívajúce hormonálne kontraceptíva

Použitie kombinácie etinylestradiolu/levonorgestrelu (30 µg/150 µg) zvyšuje klírens lamotrigínu približne dvojnásobne, čo vedie k zníženým hladinám lamotrigínu. Po titracii môžu byť potrebné vyššie udržiavacie dávky lamotrigínu (až dvojnásobné) na dosiahnutie maximálnej terapeutickej odpovede. Počas týždňa inaktívnej liečby (týždňa bez antikoncepčných tabliet) sa pozorovalo dvojnásobné zvýšenie hladín lamotrigínu. Nie je možné vylúčiť nežiaduce účinky súvisiace s dávkou. Z tohto dôvodu sa má v prvej línii liečby zvážiť použitie antikoncepcie, ktoré nezahŕňa týždeň inaktívnej liečby (napríklad kontinuálna hormonálna antikoncepcia alebo nehormonálne metódy; pozri časti 4.4 a 4.5).

##### Nasadenie hormonálnej antikoncepcie u pacientok, ktoré už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a NEUŽÍVAJÚ induktory glukuronidácie lamotrigínu

Vo väčšine prípadov bude potrebné zvýšiť udržiavaciu dávku lamotrigínu až dvojnásobne (pozri časti 4.4 a 4.5). Odporúča sa, aby sa v období od nasadenia hormonálnej antikoncepcie dávka lamotrigínu zvyšovala o 50 až 100 mg/deň raz za týždeň, podľa individuálnej klinickej odpovede. Odporúčané zvyšovanie dávky sa nemá prekračovať, pokiaľ klinická odpoveď nepodporuje väčšie zvýšenia. Môže sa zvážiť stanovenie koncentrácií lamotrigínu v sére pred a po nasadení hormonálnej antikoncepcie, aby sa potvrdilo udržanie východiskovej koncentrácie lamotrigínu. V prípade potreby sa má dávka upraviť. U žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu, ktorá zahŕňa jeden týždeň inaktívnej liečby

(týždeň bez antikoncepčných tabliet), sa má kontrola hladiny lamotrigínu v sére vykonať počas 3. týždňa aktívnej liečby, t.j. v 15. až 21. deň cyklu užívania tabliet. Z tohto dôvodu sa má v prvej línii liečby zvážiť použitie antikoncepcie, ktoré nezahŕňa týždeň inaktívnej liečby (napríklad kontinuálna hormonálna antikoncepcia alebo nehormonálne metódy; pozri časti 4.4 a 4.5).

#### Vysadenie hormonálnej antikoncepcie u pacientok, ktoré už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a NEUŽÍVAJÚ induktoory glukuronidácie lamotrigínu

Vo väčšine prípadov bude potrebné znížiť udržiavaciu dávku lamotrigínu až o 50 % (pozri časti 4.4 a 4.5). Odporúča sa postupné znižovanie dennej dávky lamotrigínu o 50 – 100 mg raz za týždeň (najviac o 25 % celkovej dennej dávky týždenne) počas obdobia 3 týždňov, pokiaľ to klinická odpoveď nevyžaduje inak. Môže sa zvážiť stanovenie koncentrácií lamotrigínu v sére pred a po vysadení hormonálnej antikoncepcie, aby sa potvrdilo udržanie východiskovej koncentrácie lamotrigínu. U žien, ktoré chcú ukončiť užívanie hormonálnej antikoncepcie, ktorá zahŕňa jeden týždeň inaktívnej liečby (týždeň bez antikoncepčných tabliet), sa má kontrola hladiny lamotrigínu v sére vykonať počas 3. týždňa aktívnej liečby, t.j. v 15. až 21. deň cyklu užívania tabliet. Vzorok na stanovenie hladín lamotrigínu po trvalom vysadení antikoncepčných tabliet sa nemajú odberať počas prvého týždňa po vysadení antikoncepčných tabliet.

#### Nasadenie lamotrigínu u pacientok, ktoré už užívajú hormonálnu antikoncepciu

Zvyšovanie dávky sa má riadiť zvyčajným odporúčaným dávkovaním uvedeným v tabuľkách. Nasadenie a vysadenie hormonálnej antikoncepcie u pacientok, ktoré už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a UŽÍVAJÚ induktoory glukuronidácie lamotrigínu  
Úprava odporúčanej udržiavacej dávky lamotrigínu nemusí byť potrebná.

#### Užívanie s atazanavirom/ritonavikom

Pokiaľ sa lamotrigín pridáva k existujúcej liečbe atazanavirom/ritonavikom, nie je potrebná žiadna úprava odporúčaného postupného zvyšovania dávky lamotrigínu. U pacientov, ktorí už dostávajú zdržovaciu dávku lamotrigínu a neužívajú induktoory glukuronidácie, môže byť potrebné dávku lamotrigínu zvýšiť, pokiaľ sa k liečbe pridáva atazanavir/ritonavir, alebo znížiť pokiaľ sa atazanavir/ritonavir vysadzuje. Pred a v priebehu 2 týždňov po zahájení alebo ukončení liečby atazanavirom/ritonavikom je treba uskutočniť kontroly hladiny lamotrigínu v plazme, aby bolo možné sledovať, či nie je nutné dávku lamotrigínu upraviť (pozri časť 4.5)

#### Užívanie s lopinavirom/ritonavikom

Pokiaľ sa lamotrigín pridáva k existujúcej liečbe lopinavirom/ritonavikom, nie je potrebná žiadna úprava odporúčaného postupného zvyšovania dávky lamotrigínu. U pacientov, ktorí už dostávajú zdržovaciu dávku lamotrigínu a neužívajú induktoory glukuronidácie, môže byť potrebné dávku lamotrigínu zvýšiť pokiaľ sa k liečbe pridáva lopinavir/ritonavir, alebo znížiť, pokiaľ sa lopinavir/ritonavir vysadzuje. Pred a v priebehu 2 týždňov po zahájení alebo ukončení liečby lopinavirom/ritonavikom je potrebné uskutočniť kontroly hladiny lamotrigínu v plazme, aby bolo možné sledovať, či nie je potrebné dávku lamotrigínu upraviť (pozri časť 4.5.)

#### *Starší pacienti (nad 65 rokov)*

Nie je potrebná žiadna úprava dávkovania mimo odporúčanej schémy. Farmakokinetika lamotrigínu v tejto vekovej skupine sa významne neodlišuje od mladšej dospeljej populácie (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie pečene*

Začiatkové dávky, zvyšovanie a udržiavanie dávok sa vo všeobecnosti má zredukovať na približne 50 % u pacientov so stredne ťažkou (stupeň B Childovej-Pughovej klasifikácie) a 75 % u pacientov s ťažkou (stupeň C Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene. Zvyšovanie a udržiavanie dávok sa má upraviť podľa klinickej odpovede (pozri časť 5.2).

#### *Porucha funkcie obličiek*

Opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní lieku MEDOTRIGIN u pacientov s renálnym zlyhaním. U pacientov s konečným štádiom renálneho zlyhania majú počiatočné dávky lamotrigínu vychádzať z pacientových súbežne podávaných liekov; u pacientov so závažným funkčným poškodením obličiek môžu byť účinné znížené udržiavacie dávky (pozri časti 4.4 a 5.2).

## Spôsob podávania

Perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### **4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní**

#### EKG nález typický pre Brugada syndróm a iné poruchy srdcového rytmu a vedenia srdcových vzruchov

U pacientov liečených lamotrigínom boli hlásené arytmogénna abnormalita úseku ST a vlny T (ST-T) a EKG nález typický pre Brugada syndróm (známy aj ako syndróm Brugadaovcov či Brugadov syndróm). Na základe zistení *in vitro* by lamotrigín mohol potenciálne spomaliť komorové vedenie (rozšíriť QRS) a vyvolať proarytmiu pri terapeuticky relevantných koncentráciách u pacientov s ochorením srdca. Lamotrigín sa správa ako slabé antiarytmikum triedy IB s pridruženými potenciálnymi rizikami závažných alebo fatálnych srdcových príhod. Súbežné užívanie iných blokátorov sodíkových kanálov môže ďalej zvýšiť riziko proarytmiu a oneskoreného komorového vedenia (pozri časť 5.3). Pri terapeutických dávkach až do 400 mg/deň lamotrigín v dôkladnej QT štúdiu u zdravých jedincov nespomaľoval komorové vedenie (nerozširoval QRS) ani nespôsobil predĺženie QT intervalu. Použitie lamotrigínu sa má starostlivo zvážiť u pacientov s klinicky významným štrukturálnym alebo funkčným ochorením srdca, ako je Brugada syndróm alebo iné srdcové kanálopatie, srdcové zlyhanie, ischemická choroba srdca, srdcová blokáda alebo komorové arytmie. Ak je lamotrigín u týchto pacientov klinicky odôvodnený, pred začatím liečby lamotrigínom sa má zvážiť konzultácia s kardiológom.

#### Hemofagocytová lymfohistiocytóza (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

U pacientov užívajúcich lamotrigín bola hlásená HLH (pozri časť 4.8). HLH je charakterizovaná prejavmi a príznakmi ako horúčka, vyrážka, neurologické príznaky, hepatosplenomegália, lymfadenopatia, cytopénie, vysoká hladina feritínu v sére, hypertriglyceridémia a abnormality funkcie pečene a koagulácie. Príznaky sa zvyčajne vyskytnú v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby a HLH môže byť život ohrozujúca.

Pacientov je potrebné informovať o príznakoch súvisiacich s HLH a upozorniť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú počas liečby lamotrigínom.

Pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto prejavy a príznaky, je potrebné ihneď vyšetriť a zvážiť diagnózu HLH. Podávanie lamotrigínu sa má ihneď ukončiť, ak nie je možné stanoviť alternatívnu príčinu.

#### Kožná vyrážka

Boli hlásené nežiaduce kožné reakcie, ktoré sa zvyčajne objavili v priebehu prvých ôsmich týždňov po začatí liečby lamotrigínom. Väčšina vyrážok má mierny a krátkodobý priebeh, hlásené boli však taktiež závažné vyrážky, ktoré vyžadovali hospitalizáciu a prerušenie užívania lamotrigínu. Tieto zahŕňali potenciálne život ohrozujúce vyrážky, ako sú Stevenson-Johnsonov syndróm (SJS) a toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS); tiež známa ako syndróm z precitlivenosti (hypersensitivity syndrome, HSS) (pozri časť 4.8).

U dospelých, ktorí sa zúčastnili v štúdiách využívajúcich súčasné odporúčania pre dávkovanie lamotrigínu, je výskyt závažných kožných vyrážok približne 1 na 500 u epileptických pacientov. Približne polovica z týchto prípadov bola hlásená ako Stevenson-Johnsonov syndróm (1 na 1 000). V klinických štúdiách je výskyt závažnej vyrážky u pacientov s bipolárnou poruchou približne 1 na 1 000.

Riziko závažných kožných vyrážok je u detí vyššie ako u dospelých. Dostupné údaje z niekoľkých štúdií naznačujú, že výskyt vyrážok spojených s hospitalizáciou u detí s epilepsiou je v rozsahu od 1 na 300 do 1 na 100.

U detí sa môže počiatočná prítomnosť vyrážky nesprávne považovať za infekciu, lekári preto majú zvážiť možnosť reakcie na liečbu lamotrigínom u detí, u ktorých sa vyvinú príznaky vyrážky a horúčka počas prvých ôsmich týždňov liečby.

Okrem toho sa zdá, že celkové riziko vyrážky silne súvisí:

- s vysokými počiatočnými dávkami lamotrigínu a prekročovaním odporúčaného zvyšovania dávkovania (pozri časť 4.2)
- so súbežnou liečbou s valproátom (pozri časť 4.2).

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s anamnézou alergie alebo vyrážky po použití iných antiepileptikách, keďže frekvencia nezávažnej vyrážky po liečbe lamotrigínom bola u týchto pacientov približne trojnásobne vyššia ako u pacientov bez takejto anamnézy.

Preukázalo sa, že HLA-B\*1502 alela u osôb ázijského (predovšetkým Han čínskeho a thajského) pôvodu súvisí s rizikom vzniku SJS/TEN pri liečbe lamotrigínom. Použitie lamotrigínu sa má dôsledne zvážiť, ak je známe, že sú títo pacienti pozitívni na prítomnosť HLA-B\*1502.

Všetci pacienti (dospelí i deti), u ktorých sa objavila kožná vyrážka, musia byť ihneď vyšetrení. Lamotrigín sa musí ihneď vysadiť a nenasadiť znovu, pokiaľ sa jasne nepreukáže, že vyrážka nesúvisí s účinnou látkou. Odporúča sa, aby lamotrigín nebol znova podávaný pacientom, ktorým bolo ukončené podávanie lamotrigínu z dôvodu výskytu vyrážky vzniknutej pri liečbe lamotrigínom, pokiaľ prípadný prínos jednoznačne neprevyšuje možné riziko. Ak u pacienta počas užívania lamotrigínu vznikne SJS, TEN alebo DRESS, liečba lamotrigínom sa u tohto pacienta už viac nesmie znovu začať.

Vyrážka bola hlásená tiež ako súčasť DRESS, rovnako známeho ako syndróm precitlivenosti. Tento stav je charakterizovaný rôznymi systémovými príznakmi, vrátane horúčky, lymfadenopatie, edému tváre, krvných a pečenej abnormalít a aseptickéj meningitídy (pozri časť 4.8). Syndróm preukazuje široké spektrum klinickej závažnosti a môže, v zriedkavých prípadoch, viesť k diseminovanej intravaskulárnej koagulácii a multiorgánovému zlyhaniu. Je dôležité poznamenať, že skoré znaky hypersenzitivity (napr. horúčka a lymfadenopatia) sa môžu objaviť bez viditeľnej kožnej vyrážky. Je potrebné pacientov poučiť, aby vyhľadali okamžite lekársku pomoc, ak sa objavia tieto znaky alebo príznaky. Ak sa u pacienta prejavia takéto znaky a príznaky, je potrebné ho ihneď vyšetriť a MEDOTRIGIN vysadiť, pokiaľ nebude stanovená iná príčina.

Aseptická meningitída bola vo väčšine prípadov po vysadení lieku reverzibilná, ale v niekoľkých prípadoch sa po opakovanej expozícii lamotrigínu znovu objavila. Opakovaná expozícia viedla k rýchlemu návratu príznakov, ktoré boli často závažnejšie. Liečba lamotrigínom sa nemá znovu začať u pacientov, ktorí jeho užívanie ukončili kvôli aseptickej meningitíde súvisiacej s predchádzajúcou liečbou lamotrigínom.

Hlásené boli aj fotosenzitívne reakcie súvisiace s užívaním lamotrigínu (pozri časť 4.8). V niektorých prípadoch sa objavila reakcia pri vysokej dávke (400 mg alebo viac) po zvýšení dávky alebo rýchlej titrácii dávky nahor. Ak existuje podozrenie na fotosenzitivitu súvisiacu s lamotrigínom u pacienta s prejavmi fotosenzitivity (ako je nadmerné spálenie kože), je potrebné zvážiť ukončenie liečby. Ak sa pokračujúca liečba s lamotrigínom považuje za klinicky odôvodnenú, pacientovi je potrebné odporučiť, aby sa vyhol vystaveniu slnečnému svetlu a umelému UV svetlu a aby prijal ochranné opatrenia (napr. používanie ochranného odevu a opaľovacích prípravkov).

#### Klinické zhoršenie a riziko samovraždy

Počas liečby antiepileptikami pri rôznych indikáciách boli u niektorých pacientoch hlásené prípady samovražedných predstáv a správania. Metaanalýza randomizovaných placebo kontrolovaných klinických štúdií antiepileptík taktiež preukázala mierne zvýšené riziko samovražedných predstáv a správania. Mechanizmus vzniku nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u lamotrigínu.

Preto sa pacienti majú sledovať kvôli príznakom samovražedných predstáv a správania a je treba zvážiť vhodnú liečbu. Pacienti (a osoby, ktoré pacientom poskytujú starostlivosť) sa majú upozorniť

na to, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa objavia príznaky samovražedných predstáv alebo správania.

U pacientov s bipolárnou poruchou môže dôjsť k zhoršeniu depresívnych symptómov a/alebo k objaveniu sa suicidalite bez ohľadu na to, či užívajú alebo neužívajú lieky na bipolárnu poruchu, vrátane lieku MEDOTRIGIN. Pacienti užívajúci MEDOTRIGIN na bipolárnu poruchu sa preto musia starostlivo sledovať kvôli zhoršeniu klinického stavu (vrátane vzniku nových symptómov) a suicidalite, hlavne na začiatku liečby alebo v čase zmien dávky. Niektorí pacienti, ako sú pacienti so samovražedným správaním alebo samovražednými myšlienkami v anamnéze, mladí dospelí a pacienti, u ktorých sa pred začatím liečby prejavuje významná miera samovražedných predstáv, môžu byť vystavení väčšiemu riziku samovražedných myšlienok alebo pokusov o samovraždu, a preto sa musia počas liečby starostlivo sledovať.

U pacientov, u ktorých dôjde k zhoršeniu klinického stavu (vrátane vzniku nových symptómov) a/alebo k náhlemu vzniku samovražedných predstáv/správania obzvlášť, keď sú tieto príznaky závažné, vznikli náhle, alebo neboli súčasťou doterajších symptómov pacienta, je potrebné zvážiť zmenu liečebného režimu vrátane možnosti ukončenia podávania prípravku.

### *Hormonálna antikoncepcia*

#### Vplyv hormonálnej antikoncepcie na účinnosť lamotrigínu

Použitie kombinácie etinylestradiolu/levonorgestrelu (30 µg/150 µg) bolo preukázané zvýšenie klírensu lamotrigínu približne dvojnásobne, čo vedie k zníženým hladinám lamotrigínu (pozri časť 4.5). Pokles hladín lamotrigínu bol spojený so stratou kontroly epileptických záchvatov. Po titrácii budú vo väčšine prípadov potrebné vyššie udržiavacie dávky lamotrigínu (až dvojnásobné) na dosiahnutie maximálnej terapeuticko-odpovede. Po vysadení hormonálnej antikoncepcie sa klírens lamotrigínu môže znížiť na polovicu. Zvýšenie koncentrácií lamotrigínu môže byť spojené s nežiaducimi účinkami súvisiacimi s dávkou. Pacientky sa majú kvôli tomuto sledovať.

U žien, ktoré ešte neužívajú induktora glukuronidácie lamotrigínu a užívajú hormonálnu antikoncepciu, ktorá zahŕňa jeden týždeň inaktívnej liečby (napríklad týždeň bez antikoncepčných tabliet), sa počas týždňa inaktívnej liečby vyskytnú postupné prechodné vzostupy hladín lamotrigínu (pozri časť 4.2). Zmeny hladín lamotrigínu takéhoto rozsahu môžu byť spojené s nežiaducimi účinkami. Z tohto dôvodu sa má v prvej línii liečby zvážiť použitie antikoncepcie, ktoré nezahŕňa týždeň inaktívnej liečby (napríklad kontinuálna hormonálna antikoncepcia alebo nehormonálne metódy).

Interakcia medzi inou perorálnou antikoncepciou alebo liekmi hormonálnej substitučnej terapie (HRT) a lamotrigínom nebola skúmaná, aj keď môžu ovplyvniť farmakokinetické parametre lamotrigínu podobným spôsobom.

#### Vplyv lamotrigínu na účinnosť hormonálnej antikoncepcie

Interakčná štúdia u 16 zdravých dobrovoľníčok ukázala, že keď sa lamotrigín a hormonálna antikoncepcia podávajú v kombinácii (kombinácia etinylestradiolu/levonorgestrelu), dochádza k miernemu vzostupu klírensu levonorgestrelu a zmenám vo FSH a LH v sére (pozri časť 4.5). Vplyv týchto zmien na ovulačnú aktivitu vaječníkov nie je známy. Nie je však možné vylúčiť možnosť, že tieto zmeny budú u niektorých pacientok užívajúcich hormonálne lieky s lamotrigínom viesť k zníženej účinnosti antikoncepcie. Pacientky musia byť preto poučené o tom, aby okamžite hlásili zmeny v charaktere menštruačného krvácania, t.j. medzimenštruačné krvácanie.

#### Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigín je slabým inhibítorom dihydrofolátreduktázy, takže pri dlhodobej terapii existuje možnosť interferencie s metabolizmom folátov (pozri časť 4.6). Počas sledovanej jednoročnej aplikácie však lamotrigín u ľudí nevyvolal významné zmeny koncentrácie hemoglobínu, priemerného objemu častíc ani koncentrácie folátov v sére alebo v erytrocytoch. Významné zmeny koncentrácie folátov v erytrocytoch lamotrigínu nevyvolal ani počas päť ročnej aplikácie.

### Renálne zlyhanie

V štúdiách jednorazovej dávky u jedincov s konečným štádiom renálneho zlyhania sa plazmatické koncentrácie lamotrigínu významne nezmenili. U pacientov s renálnym zlyhaním je potrebné očakávať nahromadenie glukuronidového metabolitu; preto je v liečbe pacientov s renálnym zlyhaním nutná opatnosť.

### Pacienti užívajúci iné lieky obsahujúce lamotrigín

MEDOTRIGIN nie je možné podávať bez odporúčania lekára pacientom liečených iným liekom obsahujúcim lamotrigín.

### Vývoj u detí

Nie sú k dispozícii údaje o vplyve lamotrigínu na rast, pohlavné dozrievanie a kognitívny, emocionálny a behaviorálny vývoj u detí.

### Opatrenia týkajúce sa epilepsie

Tak ako u iných antiepileptík, náhle prerušenie podávania lieku MEDOTRIGIN môže vyprovokovať spontánne epileptické záchvaty. Pokiaľ si znepokojenia ohľadom bezpečnosti (napr. vyrážka) nevyžadujú náhle prerušenie liečby, dávka lieku MEDOTRIGIN sa má postupne znižovať počas obdobia dvoch týždňov.

V literatúre sú uvádzané, že závažné konvulzívne záchvaty vrátane status epilepticus môžu viesť k rabdomyolýze, multiorgánovému zlyhaniu a diseminovanej intravaskulárnej koagulácii, niekedy s následkom smrti. Podobné prípady sa vyskytli v súvislosti s použitím lamotrigínu.

Je možné, že namiesto zlepšenia sa spozoruje klinicky významné zhoršenie frekvencie epileptických záchvatov. U pacientov s viac ako jedným typom epileptických záchvatov sa má pozorovaný prínos pre zvládnutie jedného typu epileptických záchvatov zväziť oproti akémukoľvek pozorovanému zhoršeniu iného typu epileptických záchvatov.

Liečba lamotrigínom môže zhoršiť myoklonické záchvaty.

Údaje poukazujú na to, že odpoveď na liečbu je pri používaní kombinácie s induktormi enzýmov menšia ako pri používaní kombinácie s antiepileptikami, ktoré neindukujú enzýmy. Príčina tohto je neznáma.

U detí, ktoré užívajú lamotrigín na liečbu záchvatov typu absencie sa účinok nemusí udržať u všetkých pacientov.

### *Opatrenia týkajúce sa bipolárnej poruchy*

#### Deti a dospelí mladší ako 18 rokov

U detí a mladistvých s veľkou depresiou a inými psychiatrickými poruchami je liečba antidepresívami spojená so zvýšeným rizikom samovražedného myslenia a samovražedného správania.

### MEDOTRIGIN obsahuje monohydrát laktózy

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Enzýmy zodpovedné za metabolizmus lamotrigínu sú uridín 5' difosfo (UDP) glukuronyltransferázy (UGT). Lieky, ktoré indukujú alebo inhibujú glukuronidáciu, preto môžu ovplyvniť zdanlivý klírens lamotrigínu. Silné alebo stredne silné induktory izoenzýmu 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4), o ktorých je známe, že indukujú aj UGT, môžu tiež zvýšiť metabolizmus lamotrigínu. Lieky, pri ktorých sa preukázalo, že majú klinicky významný vplyv na metabolizmus lamotrigínu, sú uvedené v tabuľke

6. Špecifické odporúčania na dávkovanie lamotrigínu pri súbežnom podávaní týchto liekov sú uvedené v časti 4.2.

Okrem toho sú v tejto tabuľke uvedené lieky, u ktorých sa preukázalo, že majú malý alebo žiadny vplyv na koncentráciu lamotrigínu. Vo všeobecnosti sa neočakáva, že by súbežné podávanie takýchto liekov malo nejaký klinický vplyv. Je to však potrebné zvážiť u pacientov, ktorých epilepsia je obzvlášť citlivá na kolísanie koncentrácií lamotrigínu.

Tabuľka 6: Účinky liekov na koncentráciu lamotrigínu

Lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu lamotrigínu	Lieky, ktoré znižujú koncentráciu lamotrigínu	Lieky, ktoré nemajú významný inhibičný ani indukčný účinok na glukuronidáciu lamotrigínu
Valproát	Fenytoín	Oxkarbazepín
	Karbamazepín	Felbamát
	Fenobarbital	Gabapentín
	Primidón	Levetiracetam
	Rifampicín	Pregabalín
	Lopinavir/ritonavir	Topiramát
	kombinácie etinylestradiol/levonorgestrel**	Zonisamid
	Atazanavir/ritonavir*	Lítium
		Bupropión
		Olanzapín
		Aripiprazol
		Lakózamid
		Perampanel
		Paracetamol

\*Odporúčanie pre dávkovanie (pozri časť 4.2) a pre ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu pozri Hormonálna antikoncepcia v časti 4.4

Neexistujú dôkazy, že lamotrigín spôsobuje klinicky závažnú indukciu alebo inhibíciu enzýmov cytochrómu P450. Lamotrigín môže indukovať svoj vlastný metabolizmus, ale účinok je mierny a závažné klinické následky sú nepravdepodobné.

#### Interakcie zahrňajúce antiepileptiká

Valproát, ktorý inhibuje glukuronidáciu lamotrigínu, znižuje metabolizmus lamotrigínu a zvyšuje priemerný polčas lamotrigínu takmer dvojnásobne. U pacientov súbežne liečených valproátom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2).

Niektoré AE (ako sú fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a primidón), ktoré indukujú enzýmy cytochrómu P450, indukujú aj UGT, a preto zvyšujú metabolizmus lamotrigínu. U pacientov súbežne liečených fenytoínom, karbamazepínom, fenobarbitalom alebo primidónom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2).

Boli hlásené prípady, keď u pacientov užívajúcich karbamazepín, došlo po nasadení lamotrigínu k nežiaducim účinkom na centrálny nervový systém zahrňajúcim závraty, ataxiu, diplopiu, rozmazané videnie a nauzeu. Tieto nežiaduce účinky zvyčajne vymiznú po znížení dávky karbamazepínu. Podobný účinok bol pozorovaný počas štúdie lamotrigínu a oxkarbazepínu u zdravých dospelých dobrovoľníkov, zníženie dávky sa však neskúmalo.

V literatúre sa uvádzajú údaje o znížených hladinách lamotrigínu, keď sa lamotrigín podával v kombinácii s oxkarbazepínom. V prospektívnej štúdiu u zdravých dospelých dobrovoľníkov s použitím dávok 200 mg lamotrigínu a 1200 mg oxkarbazepínu však oxkarbazepín nezmenil metabolizmus lamotrigínu a lamotrigín nezmenil metabolizmus oxkarbazepínu. U pacientov, ktorí sú súbežne liečení oxkarbazepínom, sa preto má použiť režim liečby pre lamotrigín používaný v prídavnej terapii bez valproátu a bez induktorov glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.2).

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov súbežne podávanie felbamátu (1 200 mg dvakrát denne) s lamotrigínom (100 mg dvakrát denne počas 10 dní) zrejme nemalo žiadny klinicky významný vplyv na farmakokinetiku lamotrigínu.

Na základe retrospektívnej analýzy plazmatických hladín u pacientov, ktorí užívali lamotrigín s gabapentínom ako aj bez neho, gabapentín zrejme nemení zdanlivý klírens lamotrigínu.

Potenciálne interakcie medzi levetiracetamom a lamotrigínom boli hodnotené pomocou stanovenia sérových koncentrácií oboch liečiv počas placebo kontrolovaných klinických štúdií. Tieto údaje svedčia o tom, že lamotrigín nemá vplyv na farmakokinetiku levetiracetamu, a že levetiracetam nemá vplyv na farmakokinetiku lamotrigínu.

Rovnovážne minimálne plazmatické koncentrácie lamotrigínu neboli ovplyvnené súbežne podaným pregabalínom (200 mg, 3-krát denne). Nezistili sa farmakokinetické interakcie medzi lamotrigínom a pregabalínom.

Podávanie topiramátu nevedlo k zmene plazmatických koncentrácií lamotrigínu. Podávanie lamotrigínu viedlo k 15 % zvýšeniu koncentrácií topiramátu.

V štúdiu u pacientov s epilepsiou nemalo súbežné podávanie zonisamidu (200 až 400 mg/deň) s lamotrigínom (150 až 500 mg/deň) počas 35 dní významný vplyv na farmakokinetiku lamotrigínu.

Plazmatické koncentrácie lamotrigínu neboli ovplyvnené súbežným podávaním s lakóзамidom (200, 400 alebo 600 mg/deň) v placebo kontrolovaných klinických štúdiách u pacientov s parciálnymi záchvatmi.

V súhrnnej analýze údajov z troch placebo kontrolovaných klinických skúšaní, ktoré sledovali podpornú liečbu perampanelom u pacientov s parciálnymi a primárne generalizovanými tonicko-klonickými záchvatmi, najvyššia hodnotená dávka perampanelu (12 mg/deň) zvýšila klírens lamotrigínu o menej ako 10 %.

Aj keď boli hlásené zmeny plazmatických koncentrácií iných antiepileptík, kontrolované štúdie nedokázali, že lamotrigín ovplyvňuje plazmatické koncentrácie súbežne podávaných antiepileptík. Dôkazy zo štúdií *in vitro* ukazujú, že lamotrigín nevytesňuje iné AE z väzby na plazmatické bielkoviny.

#### Interakcie zahŕňajúce ďalšie psychoaktívne látky

Farmakokinetika lítia po 2 g bezvodého glukonátu litného podávaného 20 zdravým osobám dvakrát denne po dobu šiestich dní nebola zmenená súbežným podávaním lamotrigínu 100 mg/deň.

Opakované perorálne dávky bupropiónu nemali štatisticky významný vplyv na farmakokinetiku jednorazovej dávky lamotrigínu u 12 jedincov a spôsobili len mierne zvýšenie AUC glukuronidu lamotrigínu.

V štúdiu u zdravých dospelých dobrovoľníkov 15 mg olanzapínu znížilo AUC lamotrigínu o približne 24 % a  $C_{max}$  lamotrigínu o približne 20 %. Lamotrigín v dávke 200 mg neovplyvnil farmakokinetiku olanzapínu.

Opakované perorálne dávky lamotrigínu 400 mg denne nemali klinicky významný vplyv na farmakokinetiku jednorazovej 2 mg dávky risperidónu u 14 zdravých dospelých dobrovoľníkov. Po súbežnom podávaní 2 mg risperidónu s lamotrigínom bola ospalosť hlásená u 12 zo 14 dobrovoľníkov v porovnaní s 1 z 20 dobrovoľníkov, ktorí užívali samotný risperidón a nevyskytla sa u žiadneho z dobrovoľníkov, ktorí užívali samotný lamotrigín.

V štúdiu s 18 dospelými pacientami s bipolárnou poruchou I. typu, ktorí dostávali zavedený režim liečby lamotrigínom (100 - 400 mg/deň), boli počas 7 dňového obdobia dávky aripiprazolu zvýšené

z 10 mg/deň na cieľovú dávku 30 mg/deň, ktorú užívali jedenkrát denne počas ďalších 7 dní. Pozorovalo sa približne 10 % priemerné zníženie hodnoty  $C_{max}$  a AUC lamotrigínu.

Štúdie *in vitro* ukázali, že tvorba primárneho metabolitu lamotrigínu, 2-N-glukuronidu, bola minimálne ovplyvnená inkubáciou s amitriptylínom, bupropiónom, klonazepamom, haloperidolom alebo lorazepamom. Tieto experimenty taktiež poukázali na to, že metabolizmus lamotrigínu pravdepodobne nebude inhibovaný klozapínom, fluoxetínom, fenelzínom, risperidónom, sertralínom alebo trazadónom. Štúdia metabolizmu bufuralolu s použitím mikrózomu ľudskej pečene navyše poukázala na to, že lamotrigín zrejme neznižuje klírens liekov, ktoré sú metabolizované predovšetkým prostredníctvom CYP2D6.

#### Interakcie zahŕňajúce hormonálnu antikoncepciu

##### Vplyv hormonálnej antikoncepcie na farmakokinetiku lamotrigínu

V štúdiu u 16 dobrovoľníčok podávanie spolu s 30 µg etinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu v kombinovanej perorálnej antikoncepčnej tablete spôsobilo približne dvojnásobný vzostup klírensu lamotrigínu, čo viedlo k približne 52 % zníženiu AUC lamotrigínu a 39 % zníženiu  $C_{max}$  lamotrigínu. Sérové koncentrácie lamotrigínu sa počas týždňa inaktívnej liečby (zahŕňajúcej týždeň bez antikoncepčných tabliet) postupne zvýšili, pričom koncentrácie pred podaním dávky na konci týždňa inaktívnej liečby boli v priemere dvojnásobne vyššie ako počas súbežnej liečby (pozri časť 4.4). Nie sú potrebné žiadne úpravy odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu zakladajúce sa výhradne na používaní hormonálnej antikoncepcie, ale vo väčšine prípadov bude potrebné zvýšiť alebo znížiť udržiavaciu dávku lamotrigínu po nasadení alebo vysadení hormonálnej antikoncepcie (pozri časť 4.2).

##### Vplyv lamotrigínu na farmakokinetiku hormonálnej antikoncepcie

V štúdiu u 16 dobrovoľníčok nemala 300 mg dávka lamotrigínu v rovnovážnom stave žiadny vplyv na farmakokinetiku etinylestradiolovej zložky kombinovanej perorálnej antikoncepčnej tablety. Bol pozorovaný mierny vzostup perorálneho klírensu levonorgestrelovej zložky, ktorý viedol k priemernému 19% zníženiu AUC levonorgestrelu a 12 % zníženiu  $C_{max}$  levonorgestrelu. Meranie FSH, LH a estradiolu v sére počas štúdie poukázalo na istú stratu supresie hormonálnej aktivity vaječníkov u niektorých žien, aj keď meranie progesterónu v sére poukázalo na to, že u žiadnej zo 16 žien sa nevyskytli hormonálne známky ovulácie. Vplyv mierneho vzostupu klírensu levonorgestrelu a zmien vo FSH a LH v sére na ovulačnú aktivitu vaječníkov nie je známy (pozri časť 4.4). Vplyv dávok lamotrigínu iných ako 300 mg/deň nebol skúmaný a štúdie s inými ženskými hormonálnymi liekmi sa neuskutočnili.

#### Interakcie zahŕňajúce ďalšie lieky

V štúdiu u 10 mužských dobrovoľníkov podávanie rifampicínu zvýšilo klírens lamotrigínu a znížilo polčas lamotrigínu v dôsledku indukcie pečenných enzýmov zodpovedných za glukuronidáciu. U pacientov súbežne liečených rifampicínom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2).

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov podávanie lopinaviru/ritonaviru znížilo plazmatické koncentrácie lamotrigínu približne na polovicu, pravdepodobne v dôsledku indukcie glukuronidácie. U pacientov súbežne liečených lopinavirom/ritonavrirom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2).

V štúdiu u zdravých dobrovoľníkov podávanie atazanaviru/ritonaviru (300 mg/100 mg) počas 9 dní znížilo AUC a  $C_{max}$  lamotrigínu (jednotlivá dávka 100 mg) v priemere o 32 % resp. 6 %. U pacientov súbežne liečených atazanavirom/ritonavrirom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2). V štúdiu na zdravých dospelých dobrovoľníkoch paracetamol 1 g (štyrikrát denne) znížil AUC a  $C_{min}$  lamotrigínu v plazme v priemere o 20 %, resp. 25 %.

Údaje získané z hodnotenia *in vitro* preukazujú, že lamotrigín, ale nie N(2) glukuronidový metabolit, je pri potenciálne klinicky významných koncentráciách inhibítor organického transportéra 2 (OCT 2). Tieto údaje preukazujú, že lamotrigín je inhibítor OCT 2 s hodnotou  $IC_{50}$  rovnou 53,8 µmol/l. Súbežné podávanie lamotrigínu s liekmi, ktoré sú vylučované obličkami a sú substráty OCT 2 (napr. metformín, gabapentín a vareniklín), môže viesť k zvýšeným plazmatickým hladinám týchto liekov.

Klinický význam tohto zistenia nie je jasne definovaný, avšak u pacientov, ktorým sú súbežne podávané tieto lieky, je potrebná obozretnosť.

#### **4.6 Fertilita, gravidita a laktácia**

##### Všeobecné riziko spojené s antiepileptikami

Ženám vo fertilnom veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, potreba liečby AE sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby AE, to pretože môže viesť k relapsu záchvatov, ktoré môžu mať závažné následky pre ženu aj pre plod.

Monoterapia sa má uprednostniť vždy, keď je to možné, pretože liečba viacerými AE by sa mohla spájať s vyšším rizikom kongenitálnych malformácií ako monoterapia, a to v závislosti od súvisiacich antiepileptických liekov.

##### Riziko spojené s lamotrigínom

###### Gravidita

Veľké množstvo údajov u gravidných žien, ktoré sa liečili lamotrigínom v monoterapii počas prvého trimestra gravidity (viac ako 8 700), nesvedčí o značnom zvýšení rizika závažných vrodených malformácií vrátane rázštepov pery a podnebia.. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Ak sa liečba lamotrigínom počas gravidity považuje za nevyhnutnú, odporúča sa najnižšia možná terapeutická dávka.

Lamotrigín má mierny inhibičný účinok na reduktázu kyseliny dihydrofolovej, a preto by mohol teoreticky viesť k zvýšenému riziku embryofetálneho poškodenia tým, že znižuje hladiny kyseliny listovej. Môže sa zväziť príjem kyseliny listovej, keď sa plánuje gravidita a počas skorej gravidity.

Fyziologické zmeny počas gravidity môžu ovplyvniť hladiny lamotrigínu a/alebo jeho terapeutický účinok. Počas gravidity boli hlásené znížené plazmatické hladiny lamotrigínu a potenciálne riziko straty kontroly epileptických záchvatov. Po pôrode sa môžu hladiny lamotrigínu rýchlo zvýšiť, dôsledkom čoho je riziko nežiaducich účinkov súvisiacich s dávkou, preto by sérové hladiny lamotrigínu mali byť sledované pred, v priebehu a po období tehotenstva, taktiež v krátkom období po pôrode. V prípade potreby sa má dávka upraviť tak, aby sa koncentrácia lamotrigínu v sére udržala na rovnakej úrovni ako pred graviditou, alebo sa má upraviť podľa klinickej odpovede. Okrem toho sa po pôrode majú sledovať nežiaduce účinky súvisiace s dávkou.

###### Dojčenie

Údaje svedčia o tom, že lamotrigín prechádza do materského mlieka vo veľmi variabilných koncentráciách čo má za následok celkové hladiny lamotrigínu u dojčiat odpovedajúce až približne 50 % hodnôt dosiahnutých u matky. U niektorých dojčených detí preto môžu koncentrácie lamotrigínu dosiahnuť hodnoty, pri ktorých sa už objavujú farmakologické účinky.

Možný prínos dojčenia má prevyšovať možné riziko nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytujú u dojčiat. Ak sa žena rozhodne dojčiť počas liečby lamotrigínom, dojča sa má sledovať kvôli nežiaducim účinkom ako sedácia, vyrážka a nedostatočný prírastok telesnej hmotnosti.

###### Fertilita

Experimenty na zvieratách neodhalili narušenie fertility pôsobením lamotrigínu (pozri časť 5.3).

#### **4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje**

Pretože odpoveď na liečbu antiepileptikami je individuálna, pacienti užívajúci MEDOTRIGIN sa majú poradiť s lekárom o špecifikách vedenia vozidiel a epilepsie.

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Dve štúdie na dobrovoľníkoch ukázali, že účinok lamotrigínu na jemnú motorickú koordináciu, pohyby očí, pohybovú istotu a subjektívne sedatívne účinky sa nelíšil od placebo. V klinických štúdiách s lamotrigínom boli hlásené nežiaduce reakcie neurologického rázu ako závraty a diplopia. Z tohto

dôvodu majú pacienti pred vedením vozidiel a obsluhou strojov posúdiť, aký účinok na nich má liečba liekom MEDOTRIGIN.

#### 4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky týkajúce sa indikácie epilepsie a indikácie bipolárnej poruchy sú založené na dostupných údajoch z kontrolovaných klinických štúdií a iných klinických skúseností a sú uvedené v nasledujúcej tabuľke. Kategórie frekvencie pochádzajú z kontrolovaných klinických štúdií (zameraných na epilepsiu liečenú monoterapiou (označených †) a na bipolárnu poruchu (označených §)). V prípadoch, v ktorých sa kategórie frekvencie líšili medzi údajmi z klinických štúdií zameraných na epilepsiu a na bipolárnu poruchu, je zobrazená najkonzervatívnejšia frekvencia. V prípadoch, v ktorých však neboli dostupné žiadne údaje z kontrolovaných klinických štúdií, sa kategórie frekvencie získali z iných klinických skúseností.

Pri klasifikácii nežiaducich účinkov sa využilo nasledujúce pravidlo: veľmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); menej časté ( $\geq 1/1\,000$  až  $< 1/100$ ); zriedkavé ( $\geq 1/10\,000$  až  $< 1/1\,000$ ); veľmi zriedkavé ( $< 1/10\,000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca príhoda	Frekvencia
Poruchy krvi a lymfatického systému	Hematologické abnormality <sup>1</sup> zahŕňajúce neutropéniu, leukopéniu, anémiu, trombocytopéniu, pancytopeniu, aplastickú anémiu, agranulocytózu Hemofagocytová lymfohistiocytóza (pozri časť 4.4)	Veľmi zriedkavé
	Lymfadenopatia <sup>1</sup> , Pseudolymfóm	Neznáme
Poruchy imunitného systému	Syndróm precitlivenosti <sup>2</sup>	Veľmi zriedkavé
	Hypogamaglobulinémia	Neznáme
Psychické poruchy	Agresivita, podráždenosť	Časté
	Zmätenosť, halucinácie, tiky (motorické a/alebo zvukové tiky)	Veľmi zriedkavé
	Nočné mory	Neznáme
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy <sup>†</sup>	Veľmi časté
	Ospalosť <sup>†§</sup> , závraty <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , insomnie <sup>†</sup> , agitovanosť <sup>§</sup>	Časté
	Ataxia <sup>†</sup>	Menej časté
	Nystagmus <sup>†</sup> Aseptická meningitída (pozri časť 4.4)	Zriedkavé
	Motorický nepokoj, pohybové ťažkosti, zhoršenie Parkinsonovej choroby <sup>3</sup> , extrapyramídové symptómy, choreatetóza <sup>†</sup> , zvýšenie frekvencie epileptických záchvatov	Veľmi zriedkavé
Poruchy oka	Diplopia <sup>†</sup> , rozmazané videnie <sup>†</sup>	Menej časté
	Konjunktivitída	Zriedkavé
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Nauzea <sup>†</sup> , dávenie <sup>†</sup> , hnačka <sup>†</sup> , suchosť v ústach <sup>§</sup>	Časté
Poruchy pečene a žlčových ciest	Zlyhanie pečene, hepatálna dysfunkcia <sup>4</sup> , zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene	Veľmi zriedkavé
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Kožná vyrážka <sup>5†§</sup>	Veľmi časté
	Alopécia, fotosenzitívne reakcie	Menej časté
	Stevensov-Johnsonov syndróm <sup>§</sup>	Zriedkavé
	Toxická epidermálna nekrolýza Lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi	Veľmi zriedkavé

Trieda orgánových systémov	Nežiaduca príhoda	Frekvencia
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Artralgia <sup>§</sup>	Časté
	Reakcie podobné lupusu	Veľmi zriedkavé
Poruchy obličiek a močových ciest	Tubulointerstiálna nefritída, syndróm tubulointerstiálnej nefritídy a uveitídy	Neznáme
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Únava <sup>†</sup> , bolesť <sup>§</sup> , bolesť chrbta	Časté

<sup>1</sup> Hematologické abnormality a lymfadenopatia môžu a nemusia súvisieť s liekovou reakciou s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS)/syndróm precitlivenosti (pozri Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní a syndróm precitlivenosti a Poruchy imunitného systému).

<sup>2</sup> Vyrážka bola taktiež hlásená ako súčasť tohto syndrómu známeho tiež ako DRESS. Tento stav je charakterizovaný celkovými príznakmi zahŕňajúcimi horúčku, lymfadenopatiu, opuch tváre a abnormality krvi, pečene a obličiek. Tento syndróm preukazuje široké spektrum klinickej závažnosti a zriedkavo môže viesť k diseminovanej intravaskulárnej koagulácii a multiorgánovému zlyhaniu. Je dôležité uvedomiť si, že včasné prejavy precitlivenosti (napríklad horúčka, lymfadenopatia) môžu byť prítomné napriek tomu, že vyrážka nie je prítomná. Ak sú takéto znaky a príznaky prítomné, je potrebné pacienta ihneď vyšetriť a prerušiť podávanie lamotrigínu, ak nie je možné stanoviť alternatívnu príčinu (pozri časť 4.4).

<sup>3</sup> Tieto účinky boli hlásené počas iných klinických skúseností. Vyskytli sa hlásenia, že lamotrigín môže zhoršiť parkinsonovské symptómy u pacientov, u ktorých Parkinsonova choroba existovala skôr a takisto jednotlivé hlásenia o extrapyramidových symptómoch a choreatetóze u pacientov bez takéhoto východiskového stavu.

<sup>4</sup> Hepatálna dysfunkcia sa zvyčajne vyskytuje v súvislosti s reakciami z precitlivenosti, ale boli hlásené aj jednotlivé prípady bez zjavných znakov precitlivenosti.

<sup>5</sup> V klinických štúdiách s dospelými sa kožné vyrážky vyskytli až u 8 - 12 % pacientov, ktorí užívali lamotrigín a u 5 - 6 % pacientov, ktorí užívali placebo. Kožné vyrážky viedli k prerušeniu liečby lamotrigínom u 2 % pacientov. Vyrážka, zvyčajne makulopapulózneho charakteru, sa obvykle objavila do ôsmich týždňov od začiatku liečby a po vysadení liečby lamotrigínom sa stav upravil (pozri časť 4.4).

Boli hlásené závažné, potenciálne život ohrozujúce kožné vyrážky zahŕňajúce Stevensov-Johnsonov syndróm a toxickú epidermálnu nekrolýzu (Lyellov syndróm) a liekovú reakciu s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Aj keď u väčšiny pacientov nastane po vysadení liečby lamotrigínom uzdravenie, u niektorých pacientov môže dôjsť k tvorbe ireverzibilných jaziev a vyskytli sa aj zriedkavé prípady úmrtí (pozri časť 4.4).

Zdá sa, že celkové riziko vyrážky silne súvisí:

- s vysokými počiatočnými dávkami lamotrigínu a prekročovaním odporúčaného zvyšovania dávky v liečbe lamotrigínom (pozri časť 4.2)
- so súbežným užívaním valproátu (pozri časť 4.2).

U pacientov dlhodobo liečených lamotrigínom boli hlásené prípady zníženej denzity kostných minerálov, osteopénie, osteoporózy a zlomenín. Mechanizmus, ktorým lamotrigín ovplyvňuje metabolizmus kostí, sa nezistil.

#### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v [Prílohe V](#).

## 4.9 Predávkovanie

### Symptómy a príznaky

Bolo hlásené akútne užitie lieku v dávkach 10 až 20 násobne vyšších ako je maximálna terapeutická dávka, vrátane smrteľných prípadov. Výsledkom predávkovania boli príznaky zahŕňajúce nystagmus, ataxiu, poruchy vedomia, tonicko klonické záchvaty (grand mal) a kómu. U pacientov, u ktorých došlo k predávkovaniu, bolo pozorované aj rozšírenie QRS komplexu (spomalenie intraventrikulárneho vedenia) a predĺženie QT intervalu. Rozšírenie QRS komplexu na viac ako 100 ms sa môže spájať so závažnejšou toxicitou.

### Liečba

V prípade predávkovania sa má pacient hospitalizovať a nasadiť primeraná podporná liečba. Ak je to indikované má sa vykonať liečba zameraná na zníženie absorpcie lieku (podanie aktívneho uhlia), O ďalších krokoch je treba sa rozhodnúť podľa klinického stavu s prihliadnutím na možné účinky na prevodový systém srdca (pozri časť 4.4). Môže sa zväziť použitie intravenózne lipidovej terapie na liečbu kardiotoxicity pri nedostatočnej odpovedi na hydrogénuhličitan sodný. S hemodialýzou ako liečbou predávkovania neexistujú žiadne skúsenosti. U šiestich dobrovoľníkov s renálnym zlyhaním, ktorí boli dialyzovaní počas štyroch hodín, sa odstránilo z tela 20 % lamotrigínu (pozri časť 5.2).

## 5 FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antiepileptiká,  
ATC kód: N03AX09

### Mechanizmus účinku:

Výsledky z farmakodynamických štúdií svedčia o tom, že lamotrigín je na použití a na napätí závislý blokátor napäťovo riadených sodíkových kanálov. Inhibuje pretrvávajúce opakované výboje neurónov a inhibuje uvoľňovanie glutamátu (neurotransmitera, ktorý má kľúčovú úlohu pri vzniku epileptických záchvatov). Tieto účinky pravdepodobne prispievajú k antikonvulzívnym vlastnostiam lamotrigínu. Mechanizmy, ktorými lamotrigín vykazuje terapeutický účinok pri bipolárnej poruche však nie sú objasnené, aj keď pravdepodobne je dôležitá interakcia s napäťovo riadenými sodíkovými kanálmi.

### *Farmakodynamické účinky*

V testoch, ktoré hodnotia účinok liekov na centrálny nervový systém, sa výsledky po podaní 240 mg lamotrigínu zdravým dobrovoľníkom nelíšili od placebo, zatiaľ čo podanie 1 000 mg fenytoínu a 10 mg diazepamu významne ovplyvnilo jemnú motorickú koordináciu a pohyby očí, zhoršilo pocit rovnováhy a vyvolalo subjektívne sedatívne účinky.

V inej štúdii podanie jednorazovej perorálnej 600 mg dávky karbamazepínu významne ovplyvnilo jemnú motorickú koordináciu a pohyby očí, zhoršilo pocit rovnováhy a zvýšilo tepovú frekvenciu, zatiaľ čo výsledky po podaní 150 mg a 300 mg lamotrigínu sa nelíšili od placebo.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

#### *Prevenia epizód zmien nálady u pacientov s bipolárnou poruchou*

Účinnosť lamotrigínu v prevencii epizód zmien nálady u pacientov s bipolárnou poruchou I. typu bola hodnotená v dvoch štúdiách.

Štúdia SCAB2003 bola multicentrická, dvojito zaslepená, double-dummy, placebo a lítium kontrolovaná, randomizovaná, s pevne stanovenou dávkou lamotrigínu hodnotiacia dlhodobú prevenciu relapsov a rekurencie výskytu depresí a/alebo výskytu prejavov mánie u pacientov s bipolárnou poruchou I. typu, ktorí mali nedávno alebo práve epizódu veľkej depresie.

Po stabilizovaní s použitím monoterapie alebo prídavnej liečby lamotrigínom boli pacienti náhodne priradení do jednej z piatich liečebných skupín: lamotrigín (50, 200, 400 mg/deň), lítium (sérové hladiny od 0,8 do 1,1 mmol/l) alebo placebo, po dobu maximálne 76 týždňov (18 mesiacov). Primárny cieľový ukazovateľ bol „Čas na intervenciu do epizódy zmeny nálady (TIME)“, pričom intervenciou

bola ďalšia farmakoterapia alebo elektrokonvulzívna liečba (ECT). Štúdia SCAB2006 mala podobné usporiadanie ako štúdia SCAB2003, ale od štúdie SCAB2003 sa líšila v tom, že hodnotila flexibilnú dávku lamotrigínu (100 až 400 mg/deň) a zahŕňala pacientov s bipolárnou poruchou I. typu, ktorí mali nedávno alebo práve epizódu mánie. Výsledky sú uvedené v Tabuľke 7.

Tabuľka 7: Súhrn výsledkov zo štúdií skúmajúcich účinnosť lamotrigínu v prevencii epizód zmien nálady u pacientov s bipolárnou poruchou I. typu

<b>„Podiel“ pacientov bez epizódy zmeny nálady v 76. týždni</b>						
	<b>Štúdia SCAB2003 Bipolárna porucha I. typu</b>			<b>Štúdia SCAB2006 Bipolárna porucha I. typu</b>		
Kritéria pre zaradenie do štúdie	Epizóda veľkej depresie			Epizóda veľkej mánie		
	Lamotrigín	Lítium	Placebo	Lamotrigín	Lítium	Placebo
Bez intervencie	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-hodnota Log rank testu	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Bez depresie	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-hodnota Log rank testu	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 testu	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

V podporných analýzach času do prvej depresívnej epizódy a času do prvej manickej/hypomanickej alebo zmiešanej epizódy mali pacienti liečení lamotrigínom dlhšie časové obdobie do prvej depresívnej epizódy ako pacienti užívatelia placebo a liečebný rozdiel týkajúci sa času do manickej/hypomanickej alebo zmiešanej epizódy nebol štatisticky významný.

Účinnosť lamotrigínu v kombinácii so stabilizátormi nálady nebola dostatočne sledovaná.

#### Pediatrická populácia

Deti vo veku od 1 do 24 mesiacov

Účinnosť a bezpečnosť prídavnej liečby u pacientov vo veku 1 až 24 mesiacov s parciálnymi záchvatmi bola sledovaná v malej dvojito zaslepenej placebo kontrolovanej štúdií s vysadením liečby. Liečba sa začala u 177 osôb, pričom sa použila schéma titrácie dávky podobná ako u detí vo veku 2 až 12 rokov. Lamotrigín 2 mg tablety sú najnižšou dostupnou silou, preto sa štandardná dávkovacia schéma v niektorých prípadoch počas titračnej fázy upravila (napríklad podávaním 2 mg tablety striedavo v dňoch, keď bola vypočítaná dávka nižšia ako 2 mg). Plazmatické hladiny boli merané na konci 2. týždňa titrácie a následná dávka bola buď ponechaná, alebo bola znížená, pokiaľ koncentrácia prekročila 0,41 µg/ml, čo je očakávaná koncentrácia u dospelých v rovnakom čase. U niektorých pacientov bolo na konci 2. týždňa potrebné znížiť dávku až o 90 %. Tridsaťosem respondentov (> 40 % pokles frekvencie záchvatov) bolo randomizovaných na liečbu placebo alebo na pokračovanie v liečbe lamotrigínom. Podiel osôb, u ktorých došlo ku zlyhaniu liečby, bol 84 % (16/19 osôb) v skupine s placebo a 58 % (11/19 osôb) v skupine s lamotrigínom. Tento rozdiel nebol štatisticky významný: 26,3 %, CI95 % -2,6 % <> 50,2 %, p=0,07.

Celkovo bolo lamotrigínom liečených 256 osôb vo veku od 1 do 24 mesiacov v rozsahu dávok 1 až 15 mg/kg/deň počas až 72 týždňov. Bezpečnostný profil lamotrigínu u detí vo veku od 1 mesiaca do 2 rokov bol podobný ako u starších detí s výnimkou toho, že klinicky významné zhoršenie záchvatov (>=50 %) bolo častejšie hlásené u detí mladších ako 2 roky (26 %) v porovnaní so staršími deťmi (14 %).

#### Lennoxov-Gastautov syndróm

Nie sú k dispozícii žiadne údaje pre monoterapiu pri záchvatoch spojených s Lennox-Gastautovým syndrómom.

### Prevenia výskytu epizód zmien nálady u detí (vo veku 10 - 12 rokov) a dospelavujúcicj (vo veku 13 - 17 rokov)

Multicentrická, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia s paralelným usporiadaním skupín a s randomizovaným vysadením aktívnej liečby (tzv. randomised withdrawal) hodnotila účinnosť a bezpečnosť lamotrigínu v liekovej forme s okamžitým uvoľňovaním (immediate release, IR) ako prídavnej udržiavacej liečby na oddialenie epizód nálad u detí a dospelavujúcich mužského a ženského pohlavia (vo veku 10 - 17 rokov), ktorým bola diagnostikovaná bipolárna porucha I. typu a u ktorých došlo k remisii alebo k zlepšeniu príznakov bipolárnej poruchy počas liečby lamotrigínom v kombinácii so súbežne podávanými antipsychotikami alebo inými stabilizátormi nálady. Výsledok primárnej analýzy účinnosti (čas do výskytu udalosti súvisiacej s bipolárnou poruchou (time to occurrence of a bipolar event - TOBE)) nedosiahol štatistickú významnosť ( $p = 0,0717$ ), a teda účinnosť sa nepreukázala. Okrem toho výsledky týkajúce sa bezpečnosti poukázali na zvýšený výskyt samovražedného správania u pacientov liečených lamotrigínom: 5 % (4 pacienti) v skupine s lamotrigínom v porovnaní s 0 v skupine s placebom (pozri časť 4.2).

### Štúdia vplyvu lamotrigínu na vedenie srdcových vzruchov

Štúdia u zdravých dospelých dobrovoľníkov hodnotila vplyv opakovaných dávok lamotrigínu (do 400 mg/deň) na vedenie srdcových vzruchov, ktorý sa hodnotil prostredníctvom 12-zvodového EKG. Nezistil sa klinicky významný vplyv lamotrigínu na QT interval v porovnaní s placebom.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Lamotrigín sa rýchlo a úplne absorbuje z čreva a nepodlieha významnej metabolizácii pri prvom prechodu pečeňou. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosahuje do približne 2,5 hodiny po perorálnom podaní. Vyskytujú Čas do dosiahnutia maximálnej koncentrácie sa mierne predlžuje pri podaní po jedle, ale rozsah absorpcie zostáva nezmenený Maximálne koncentrácie v rovnovážnom stave vykazujú značnú interindividuálnu variabilitu, ale u jednotlivca sú koncentrácie zriedkavo premenlivé.

### Distribúcia

Väzba na plazmatické bielkoviny je asi 55 %, toxicita spôsobená vytesnením z tejto väzby je veľmi nepravdepodobná. Distribučný objem je 0,92 až 1,22 l/kg.

### Biotransformácia

Enzýmy zodpovedné za metabolizmus lamotrigínu sú UDP-glukuronyltransferázy. Lamotrigín mierne indukuje svoj vlastný metabolizmus v závislosti na dávkovaní. Neexistuje však žiadny dôkaz, že by lamotrigín ovplyvňoval farmakokinetiku iných antiepileptík a údaje ukazujú o tom, že pravdepodobne nedochádza k interakcii medzi lamotrigínom a liekmi metabolizovanými enzýmami cytochrómu P450.

### Eliminácia

U zdravých jedincov je zdanlivý plazmatický klírens približne 30 ml/min. Klírens lamotrigínu je predovšetkým metabolický, s následným vylučovaním glukuronidovaných metabolitov do moču. Do moču sa vylúči menej ako 10 % nezmenenej látky. Asi iba 2 % látok súvisiacich s lamotrigínom sa vylúčia stolicou. Klírens a polčas nie sú závislé od dávky. U zdravých jedincov sa zdanlivý plazmatický polčas odhaduje na približne 33 hodín (rozsah 14 až 103 hodín). V štúdiu u jedincov s Gilbertovým syndrómom bol priemerný zdanlivý klírens znížený o 32 % v porovnaní s hodnotou klírnsu u zdravých jedincov, ale bol v rozsahu hodnôt pozorovaných vo všeobecnej populácii. Polčas lamotrigínu významne ovplyvňujú súbežne podávané lieky. Pri podávaní spolu s liekmi indukujúcimi glukuronidáciu, ako sú karbamazepín alebo fenytoín, sa priemerný polčas skracuje približne na 14 hodín a pri súbežnom podávaní samotného valproátu sa predlži v priemere na približne 70 hodín (pozri časť 4.2).

### Linearita/nelinearita

Farmakokinetika lamotrigínu je lineárna do 450 mg dávky, čo je najvyššia skúmaná jednorazová dávka.

### *Osobitné skupiny pacientov*

#### Deti

U detí je klírens prepočítaný na telesnú hmotnosť vyšší ako u dospelých, pričom jeho najvyššie hodnoty sa zistili u detí mladších ako 5 rokov. U detí je polčas lamotrigínu zvyčajne kratší ako u dospelých, pričom pri podávaní spolu s liekmi indukujúcimi enzýmy, ako sú karbamazepín, fenytoín, má priemernú hodnotu približne 7 hodín a pri súbežnom podávaní samotného valproátu sa jeho priemerná hodnota zvýši na 45 až 50 hodín (pozri časť 4.2).

#### Deti vo veku od 2 do 26 mesiacov

U 143 pediatrických pacientov vo veku od 2 do 26 mesiacov, s telesnou hmotnosťou 3 až 16 kg, bol klírens znížený v porovnaní so staršími deťmi s rovnakou telesnou hmotnosťou, keď užívali podobné perorálne dávky na kg telesnej hmotnosti ako deti staršie ako 2 roky. Priemerný polčas bol odhadnutý na 23 hodín u detí mladších ako 26 mesiacov liečených liekmi indukujúcimi enzýmy, 136 hodín pri súbežnej liečbe valproátom a 38 hodín u jedincov liečených bez induktorov/inhibítorov enzýmov. Interindividuálna variabilita perorálneho klírnsu bola v skupine pediatrických pacientov vo veku od 2 do 26 mesiacov vysoká (47 %). Predpokladané sérové koncentrácie u detí vo veku od 2 do 26 mesiacov boli zvyčajne v rovnakom rozsahu hodnôt ako u starších detí, aj keď u niektorých detí s telesnou hmotnosťou nižšou ako 10 kg sa pravdepodobne zistia vyššie hodnoty  $C_{max}$ .

#### Starší pacienti

Výsledky z farmakokinetickej analýzy populácie, vrátane mladších i starších pacientov s epilepsiou, ktorí sa zúčastnili v rovnakých štúdiách, indikovali, že klírens lamotrigínu nie je klinicky významne ovplyvnený. Po jednorazových dávkach sa predpokladaný klírens znížil o 12 % z 35 ml/min u 20 ročných na 31 ml/min u 70 ročných. Zníženie po 48 týždňoch liečby bolo 10 % z 41 na 37 ml/min u mladších i starších pacientov. Navyše, farmakokinetika lamotrigínu bola skúmaná u 12 zdravých starších osôb po podaní 150 mg jednorazovej dávke. Priemerný klírens u starších pacientov (0,39 ml/min/kg) bol v rozsahu priemerného klírnsu (0,31 – 0,65 ml/min/kg), ktorý sa získal v deviatich štúdiách na iných než starších pacientoch po jednorazových dávkach od 30 do 450 mg.

#### Porucha funkcie obličiek

Dvanástim dobrovoľníkom s chronickým renálnym zlyhaním a šiestim ďalším osobám podstupujúcim hemodialýzu bola podaná jednorazová dávka 100 mg lamotrigínu. Priemerný klírens bol 0,42 ml/min/kg (chronické renálne zlyhanie), 0,33 ml/min/kg (medzi hemodialýzou) a 1,57 ml/min/kg (počas hemodialýzy) v porovnaní s 0,58 ml/min/kg u zdravých dobrovoľníkov. Priemerný plazmatický polčas bol 42,9 hodiny (chronické renálne zlyhanie), 57,4 hodiny (medzi hemodialýzou) a 13,0 hodín (počas hemodialýzy) v porovnaní s 26,2 hodiny u zdravých dobrovoľníkov. V priemere približne 20 % (rozsah = 5,6 až 35,1) z množstva lamotrigínu prítomného v tele sa vylúčilo počas 4-hodinovej hemodialýzy. V tejto skupine pacientov majú počiatočné dávky lamotrigínu vychádzať z pacientových súbežne užívaných liekov; u pacientov so závažným funkčným poškodením obličiek môžu byť účinné znížené udržiavacie dávky (pozri časti 4.2 a 4.4).

#### Porucha funkcie pečene

Farmakokinetická štúdia s jednorazovou dávkou bola vykonaná u 24 jedincov s rôznym stupňom poruchy funkcie pečene a u 12 zdravými dobrovoľníkmi slúžiacich ako kontrola. Stredné hodnoty klírnsu lamotrigínu boli 0,31, 0,24 alebo 0,10 ml/min/kg u pacientov s poruchou funkcie pečene stupňa A, B alebo C (klasifikácia Child-Pugh), v porovnaní s 0,34 ml/min/kg u zdravých kontrolných osôb. Úvodné vzostupné a udržiavacie dávky by všeobecne mali byť znížené u pacientov so stredne závažným až závažným poškodením pečene. Polčas (pozri časť 4.2).

### 5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Predklinické údaje na základe štúdií farmakologickej bezpečnosti, toxicity po opakovanom podaní, genotoxicity a karcinogénneho potenciálu neodhalili žiadne osobitné riziko pre ľudí.

V štúdiách reprodukčnej a vývojovej toxicity na hlodavcoch a králikoch sa pri hladinách expozície nižších alebo podobných ako je očakávaná klinická expozícia nepozorovali žiadne teratogénne účinky, okrem zníženej hmotnosti plodu a spomalenej osifikácie skeletu. Keďže nebolo možné skúmať vyššie hladiny expozície, vzhľadom na ich závažné toxické účinky na samice, teratogénny potenciál lamotrigínu nebol charakterizovaný pri expozícii prevyšujúcej klinickú expozíciu.

U potkanov bola pozorovaná zvýšená fetálna ako aj postnatálna mortalita, keď sa lamotrigín podával počas neskorej fázy gestácie a počas skorej fázy postnatálneho obdobia. Tieto účinky boli pozorované pri nižších ako je očakávaná klinická expozícia.

U juvenilných potkanov sa pri expozíciách nižších ako sú terapeutické expozície u dospelých ľudí na základe plochy prvku tela pozoroval vplyv na učenie v Bielovom bludisku, mierne oneskorenie v oddelení žalúdku a predkožky a otvorení vagíny a pokles prírastku postnatálnej telesnej hmotnosti u zvierat F1 generácie.

Experimenty na zvieratách neodhalili narušenie fertility pôsobením lamotrigínu. Lamotrigín znížil hladiny kyseliny listovej u potkaních plodov. Predpokladá sa, že nedostatok kyseliny listovej je spojený so zvýšeným rizikom vrodených malformácií tak u zvierat, ako aj u ľudí.

Lamotrigín vyvolal dávkovo-závislú inhibíciu u koncového hERG kanálu u ľudských embryonálnych obličkových bunkách. Hodnota IC50 bola približne deväťnásobne vyššia ako je maximálna terapeutická koncentrácia neviazaného lamotrigínu. Lamotrigín u zvierat nevyvolal predĺženie QT intervalu, a to pri expozíciách približne až dvojnásobne vyšších ako je maximálna terapeutická koncentrácia neviazaného lamotrigínu. V klinickej štúdiu nemal lamotrigín klinicky významný vplyv na QT interval u zdravých dospelých dobrovoľníkov (pozri časť 5.1).

Štúdie *in vitro* ukazujú, že lamotrigín vykazuje antiarytmickú aktivitu triedy IB v terapeuticky relevantných koncentráciách. Inhibuje ľudské srdcové sodíkové kanály s rýchlym nástupom a kompenzáciou kinetiky a silnou závislosťou od napätia, rovnako ako iné antiarytmiká triedy IB. Pri terapeutických dávkach lamotrigín v dôkladnej QT štúdiu u zdravých jedincov nespomaľoval komorové vedenie (nerozširoval QRS), avšak u pacientov s klinicky významným štrukturálnym alebo funkčným ochorením srdca by lamotrigín mohol potenciálne spomaliť komorové vedenie (rozšíriť QRS) a vyvolať proarytmiu (pozri časť 4.4).

## 6 FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

### 6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
povidón  
stearát horečnatý  
žltý oxid železitý (E172)

### 6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

### 6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

### 6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

## **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

PVC/Al blistrové balenie

Veľkosť balenia:

25 mg	20, 30, 50 alebo 100 tabliet
50 mg	20, 30, 50 alebo 100 tabliet
100 mg	20, 30, 50 alebo 100 tabliet
200 mg	20, 30, 50 alebo 100 tabliet

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

## **7 DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

MEDOCHEMIE Ltd., 1-10 Constantinoupoleos Street, 3011 Limassol, Cyprus

## **8 REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

MEDOTRIGIN 25 mg:	21/0410/07-S
MEDOTRIGIN 50 mg:	21/0411/07-S
MEDOTRIGIN 100 mg:	21/0412/07-S
MEDOTRIGIN 200 mg:	21/0413/07-S

## **9 DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 12. novembra 2007

Dátum posledného predĺženia: 09. júna 2011 (bez časového obmedzenia)

## **10 DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

11/2023