

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

## SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

### 1. NÁZOV LIEKU

Plexxo 50 mg  
tablety

### 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá 50 mg tableta Plexxo obsahuje 50 mg lamotrigínu.

Pomocná látka so známym účinkom: Každá tableta obsahuje 97,50 mg monohydrátu laktózy.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

### 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Bledožlté, okrúhle, ploché tablety s deliacou ryhou na jednej strane. Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

### 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. Plexxo 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

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

Plexxo nie je indikované na akútnu liečbu manických alebo depresívnych epizód.

## **4.2 Dávkovanie a spôsob podávania**

### Dávkovanie

Tablety Plexxo sa dajú rozdeľovať a majú sa prehltnúť s troškou vody.

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

### Opätovné začatie liečby

Lekári majú posúdiť potrebu zvyšovania udržiavacej dávky, keď liečbu liekom Plexxo znovu začínajú u pacientov, ktorí prerušili užívanie lieku Plexxo 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), Plexxo sa zvyčajne má zvyšovať na udržiavaciu dávku podľa príslušnej schémy.

Liečbu liekom Plexxo sa neodporúča znovu začať u pacientov, ktorí ju prerušili z dôvodu vyrážky súvisiacej s predošlou liečbou lamotrigínom, pokiaľ potenciálny prínos jasne neprevažuje riziko.

### Epilepsia

Odporúčané zvyšovanie dávky a udržiavacie dávky pre dospelých a dospelievajúcich vo veku 13 a viac rokov (Tabuľka 1) a pre deti a dospelievajúcich 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 dospelievajúci vo veku 13 a viac rokov - odporúčaný režim liečby epilepsie*

Režim liečby	1. a 2. týždeň	3. a 4. týždeň	Zvyčajná udržiavacia dávka
<b>Monoterapia:</b>	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
<b>Prídavná terapia S valproátom (inhibítorm 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 induktermi glukuronidácie lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>			
Táto dávkovacia schéma sa má použiť bez valproátu, ale:  s fenytoínom s karbamazepínom s fenobarbitalom s primidónom s rifampicínom s lopinavirom/ritonavirom	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 - 10 mg/kg/deň, aj keď niektorí pacienti vyžadujú na dosiahnutie požadovanej odpovede vyššie dávky (do 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
<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-deň raz za jeden až dva týždne až do dosiahnutia optimálnej odpovede a do maximálnej udržiavacej dávky 200 mg/deň

<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 s karbamazepínom s fenobarbitalom s primidónom s rifampicínom s 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/deň 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/deň 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.			
*Poznámka: V závislosti od telesnej hmotnosti pacienta sa odporúčaná dávka nedá dosiahnuť u všetkých pacientov užívajúcich valproát so súčasnými silami tohto lieku. Pre týchto pacientov sú k dispozícii iné lamotrigínové lieky obsahujúce menej liečiva. Ak je vypočítaná dávka u pacientov užívajúcich valproát menšia ako 1 mg lamotrigínu, lamotrigín sa nemá podávať.			

Aby sa zaistilo udržanie terapeutickkej 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 Plexxo.

#### 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. Plexxo sa preto neodporúča používať 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 (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)	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 s karbamazepínom s fenobarbitalom s primidónom s rifampicínom s lopinavirom/ritonavírom	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 karmamazepínu 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

<b>Vysadenie liekov, ktoré významne NEINHIBUJÚ ani NEINDUKUJÚ glukuronidáciu lamotrigínu (pozri časť 4.5):</b>	
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 má použiť režim liečby, 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</b> (inhibítora glukuronidácie lamotrigínu - pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:				
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)	
<b>Pridanie induktorov glukuronidácie lamotrigínu u pacientov, ktorí NEUŽÍVAJÚ valproát</b> (pozri časť 4.5), v závislosti od pôvodnej dávky lamotrigínu:				
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 Plexxo 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 Plexxo bez postupnej redukcie dávky.

#### Deti a dospievajúci mladší ako 18 rokov s bipolárnou poruchou

Plexxo sa neodporúča používať u detí s bipolárnou poruchou mladších ako 18 rokov, pretože štúdia s randomizovaným vysadením aktívnej liečby (tzv. randomised withdrawal) nepreukázala významnú účinnosť a poukázala na zvýšený výskyt samovražedného správania (pozri časti 4.4 a 5.1).

#### Všeobecné odporúčania pre dávkovanie lieku Plexxo v osobitných skupinách pacientov

##### Ženy užívajúce hormonálnu antikoncepciu

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 terapeuticko odpovede. Počas 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 indukory 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).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

### *Vysadenie hormonálnej antikoncepcie u pacientok, ktoré už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a NEUŽÍVAJÚ induktory 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 zväziť 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. Vzorky na stanovenie hladín lamotrigínu po trvalom vysadení antikoncepčných tabliet sa nemajú odoberať 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 induktory glukuronidácie lamotrigínu*

Úprava odporúčanej udržiavacej dávky lamotrigínu nemusí byť potrebná.

### *Použitie s atazanavirom/ritonavikom*

Nie sú potrebné žiadne úpravy odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu, keď sa lamotrigín pridáva k existujúcej liečbe atazanavirom/ritonavikom.

U pacientov, ktorí už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a neužívajú induktora glukuronidácie, môže byť potrebné dávku lamotrigínu zvýšiť, ak sa atazanavir/ritonavir pridajú, alebo znížiť, ak sa atazanavir/ritonavir vysadia. Kontrola koncentrácií lamotrigínu v plazme sa má vykonať pred nasadením alebo vysadením atazanaviru/ritonaviru, ako aj počas 2 týždňov po ich nasadení alebo vysadení, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu (pozri časť 4.5).

### *Použitie s lopinavirom/ritonavikom*

Nie sú potrebné žiadne úpravy odporúčaného zvyšovania dávky lamotrigínu, keď sa lamotrigín pridáva k existujúcej liečbe lopinavirom/ritonavikom.

U pacientov, ktorí už užívajú udržiavacie dávky lamotrigínu a neužívajú induktora glukuronidácie, môže byť potrebné dávku lamotrigínu zvýšiť, ak sa lopinavir/ritonavir pridajú, alebo znížiť, ak sa lopinavir/ritonavir vysadia. Kontrola koncentrácií lamotrigínu v plazme sa má vykonať pred nasadením alebo vysadením lopinaviru/ritonaviru, ako aj počas 2 týždňov po ich nasadení alebo vysadení, aby sa zistilo, či je potrebná úprava dávky lamotrigínu (pozri časť 4.5).

### Starší pacienti (nad 65 rokov)

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

### Porucha funkcie obličiek

Opatrnosť sa vyžaduje pri podávaní lieku Plexxo pacientom 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).

### Porucha funkcie pečene

Počiatočné dávkovanie, 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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

ťažkou (stupeň C Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchou funkcie pečene. Zvyšovanie a udržiavanie dávok sa má upraviť podľa klinickej odpovede (pozri 5.2).

### Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

### **4.3 Kontraindikácie**

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

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

#### 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 aj závažné vyrážky, ktoré si vyžadovali hospitalizáciu a prerušenie užívania lamotrigínu. Tieto zahŕňali potenciálne život ohrozujúce vyrážky, ako sú Stevensov-Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza a lieková reakcia s eozinofíliou 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 Stevensov-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 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 dávky v liečbe lamotrigínom (pozri časť 4.2)
- so súbežným užívaním valproátu (pozri časť 4.2).

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s anamnézou alergie alebo vyrážky po použití iných AE, keďže frekvencia nežávažnej 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.

Je potrebné okamžite vyšetriť všetkých pacientov (dospelých a detí), u ktorých sa vyvinie vyrážka, a ihneď prerušiť podávanie lieku Plexxo, okrem prípadov, kedy vyrážka jednoznačne nesúvisí s liečbou

lamotrigínom. Liečbu liekom Plexxo sa neodporúča znovu začať u pacientov, ktorí ju prerušili z dôvodu vyrážky súvisiacej s predošlou liečbou lamotrigínom, pokiaľ potenciálny prínos jasne neprevažuje riziko. Ak u pacienta počas užívania lamotrigínu vyvinie SJS, TEN alebo DRESS, liečba lamotrigínom sa u tohto pacienta už viac nesmie znovu začať.

Vyrážka bola taktiež hlásená ako súčasť syndrómu precitlivenosti, ktorý mal rôzne kombinácie celkových príznakov zahŕňajúcich horúčku, lymfadenopatiu, opuch tváre, abnormality krvi a pečene a aseptickú meningitídu (pozri časť 4.8). 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 lieku Plexxo, ak nie je možné stanoviť alternatívnu príčinu.

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 titracii 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).

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

U pacientov užívajúcich lamotrigín bola hlásená HLH (pozri časť 4.8). HLH je charakterizovaná prejavmi a príznakmi, ako je horúčka, vyrážka, neurologické príznaky, hepatosplenomegália, lymfadenopatia, cytopenie, 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.

#### Zhoršenie klinického stavu a riziko samovraždy

U niektorých pacientov liečených AE boli hlásené samovražedné predstavy a samovražedné správanie (suicidalita) pri niekoľkých indikáciách, vrátane epilepsie a bipolárnej poruchy. Meta-analýza randomizovaných placebo kontrolovaných štúdií s AE (vrátane lamotrigínu) preukázala zvýšené riziko samovražedného správania (pozri časť 5.1). Mechanizmus tohto rizika nie je známy a dostupné údaje nevyklúčujú možnosť zvýšeného rizika u lamotrigínu.

Pacientov je preto potrebné sledovať na príznaky a symptómy suicidálnych myšlienok a správania a je potrebné zvážiť vhodnú liečbu. Pacienti (a osoby, ktoré pacientom poskytujú starostlivosť) sa majú upozorniť na to, že musia vyhľadať lekársku pomoc, ak sa príznaky suicidalít objavujú.

U pacientov s bipolárnou poruchou môže dôjsť k zhoršeniu depresívnych symptómov a/alebo k objaveniu sa suicidalít bez ohľadu na to, či užívajú alebo neužívajú lieky na bipolárnu poruchu, vrátane lieku Plexxo. Pacienti užívajúci Plexxo 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 objaveniu sa samovražedných predstáv/správania, sa má zvážiť zmena režimu liečby, vrátane možnosti vysadiť liek, najmä ak sú tieto príznaky ťažké, vzniknú náhle, alebo ak neboli súčasťou doterajších symptómov pacienta.

### Hormonálna antikoncepcia

#### Vplyv hormonálnej antikoncepcie na účinnosť lamotrigínu

Použitie kombinácie etinylestradiolu/levonorgestrelu (30 µg/150 µg) zvyšuje klírens lamotrigínu približne dvojnásobne, čo vedie k zníženým hladinám lamotrigínu (pozri časť 4.5). Pokles hladín lamotrigínu bol spojený so stratou kontroly epileptických záchvatov. Po titracii budú vo väčšine prípadov potrebné vyššie udržiavacie dávky lamotrigínu (až dvojnásobné) na dosiahnutie maximálnej terapeutickej odpovede. Po vysadení hormonálnej antikoncepcie sa klírens lamotrigínu môže znížiť na polovicu. Zvýšenie koncentrácií lamotrigínu môže byť spojené s nežiaducimi udalosťami 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 klírnsu 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 má mierny inhibičný účinok na reduktázu kyseliny dihydrofolovej, a preto je počas dlhodobej liečby možná interferencia s metabolizmom folátu (pozri časť 4.6). Počas prolongovaného dávkovania u ľudí však lamotrigín nevyvolal významné zmeny v koncentrácii hemoglobínu, v strednom objeme

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

erytrocytu alebo v koncentráciách folátu v sére alebo červených krvinkách až po dobu 1 roku alebo zmeny v koncentráciách folátu v červených krvinkách až po dobu 5 rokov.

### Renálne zlyhanie

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

### Pacienti užívajúci iné lieky obsahujúce lamotrigín

Plexxo sa nemá podávať pacientom, ktorí sú súbežne liečení iným liekom obsahujúcim lamotrigín bez odporúčania lekára.

### EKG nález typický pre Brugada syndróm a iné abnormality srdcového rytmu a vedenia

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 Brugadačov či Brugada syndróm). Na základe *in vitro* zistení môže lamotrigín v terapeuticky relevantných koncentráciách u pacientov s ochorením srdca potenciálne spomaliť ventrikulárne vedenie (rozšíriť QRS komplex) a vyvolať proarytmii. Lamotrigín pôsobí ako slabé antiarytmikum triedy IB so súvisiacimi potenciálnymi rizikami závažných alebo smrteľných srdcových príhod. Súbežné užívanie iných blokátorov sodíkových kanálov môže riziká ešte zvýšiť (pozri časť 5.3). V podrobnej štúdii QT intervalu lamotrigín v terapeutických dávkach do 400 mg/deň nespomalil ventrikulárne vedenie (nerozšíril QRS komplex) ani nespôsobil predĺženie QT intervalu u zdravých jedincov. 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 ventrikulárne arytmie. Ak je použitie lamotrigínu u týchto pacientov klinicky opodstatnené, pred začatím liečby lamotrigínom sa má zvážiť konzultácia s kardiológom.

### 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 AE, náhle prerušenie podávania lieku Plexxo môže vyprovokovať spontánne epileptické záchvaty. Pokiaľ si znepokojenia ohľadom bezpečnosti (napr. vyrážka) nevyžadujú náhle prerušenie liečby, dávka lieku Plexxo 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 zvážiť oproti akémukoľvek pozorovanému zhoršeniu iného typu epileptických záchvatov.

Liečba lamotrigínom môže zhoršiť myoklonické záchvaty.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

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 tohoto 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 dospelých s veľkou depresiou a inými psychiatrickými poruchami je liečba antidepresívami spojená so zvýšeným rizikom samovražedného myslenia a samovražedného správania.

##### Pomocné látky so známym účinkom

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

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

#### **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 enzýmu 3A4 cytochrómu P450 (CYP3A4), o ktorých je známe, že indukujú aj UGT, môžu tiež zvýšiť metabolizmus lamotrigínu. Neexistujú dôkazy o tom, že lamotrigín spôsobuje klinicky významnú indukciu alebo inhibíciu enzýmov cytochrómu P450. Lamotrigín môže indukovať svoj vlastný metabolizmus, ale účinok je mierny a významné klinické následky sú nepravdepodobné.

Lieky, pri ktorých sa preukázalo, že majú klinicky relevantný vplyv na koncentráciu lamotrigínu, sú uvedené v tabuľke 6. Špecifické odporúčania na dávkovanie týchto liekov sú uvedené v časti 4.2. Okrem toho sú v tabuľke uvedené tie lieky, u ktorých sa preukázalo, že majú malý alebo nemajú žiadny účinok na koncentráciu lamotrigínu. Vo všeobecnosti sa nepredpokladá, že súbežné podávanie týchto liekov bude mať za následok akýkoľvek klinický vplyv. Má sa to však vziať do úvahy u pacientov, ktorých epilepsia je zvlášť citlivá na zmeny v koncentráciách lamotrigínu.

*Tabuľka 6: Účinky ďalších liekov na koncentráciu lamotrigínu*

<b>Lieky, ktoré zvyšujú koncentráciu lamotrigínu</b>	<b>Lieky, ktoré znižujú koncentráciu lamotrigínu</b>	<b>Lieky, ktoré majú malý alebo nemajú žiadny účinok na koncentráciu lamotrigínu</b>
Valproát	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazol
	Karbamazepín	Bupropión
	Kombinácia etinylestradiolu/levonorgestrelu*	Felbamát

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

	Lopinavir/ritonavir	Gabapentín
	Fenobarbital	Lakózamid
	Fenytoín	Levetiracetam
	Primidón	Lítium
	Rifampicín	Olanzapín
		Oxkarbazepín
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalín
		Topiramát
		Zonisamid

\* Informácie o odporúčaných dávkach (pozri časť 4.2) a v prípade žien užívajúcich hormonálnu antikoncepciu pozri tiež časť 4.4 Hormonálna antikoncepcia.

### Interakcie zahŕňajúce 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 udalostiam na centrálny nervový systém zahŕňajúcim závraty, ataxiu, diplopiu, rozmazané videnie a nauzeu. Tieto nežiaduce udalosti 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 štúdii 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 štúdii 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 placebom kontrolovaných klinických štúdií. Tieto údaje svedčia o tom, že lamotrigín nemá vplyv na farmakokinetiku levetiracetamu a že levetiracetam nemá vplyv na farmakokinetiku lamotrigínu.



Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

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 súbežne podávaným lakózamidom (200, 400 alebo 600 mg/deň) v placebom kontrolovaných klinických skúšaníach u pacientov so záchvatmi s parciálnym nástupom.

V zlúčenej analýze dát z troch placebom kontrolovaných klinických skúšaní skúmajúcich prídavný perampanel u pacientov so záchvatmi s parciálnym nástupom a s 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 AE, kontrolované štúdie nedokázali, že lamotrigín ovplyvňuje plazmatické koncentrácie súbežne podávaných AE. 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> a AUC lamotrigínu.

Experimenty *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

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

nebude inhibovaný klozapínom, fluoxetínom, fenelzínom, risperidónom, sertralínom alebo trazadónom. Štúdia metabolizmu bufuralolu s použitím mikrozomu 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 klírnsu lamotrigínu, čo viedlo k približne 52 % zníženiu AUC lamotrigínu a 39 % zníženiu C<sub>max</sub> 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 klírnsu levonorgestrelovej zložky, ktorý viedol k priemernému 19 % zníženiu AUC levonorgestrelu a 12 % zníženiu C<sub>max</sub> 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 klírnsu 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 pečenevých 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 dospelých dobrovoľníkov 9-dňové podávanie atazanaviru/ritonaviru (300 mg/100 mg) znížilo plazmatickú AUC lamotrigínu (jednorazová 100 mg dávka) priemerne o 32 % a jeho C<sub>max</sub> priemerne o 6 %. U pacientov súbežne liečených atazanavirom/ritonavrirom sa má použiť príslušný režim liečby (pozri časť 4.2)

V štúdiu u zdravých dospelých dobrovoľníkov znížil 1 g paracetamolu (štyrikrát denne) plazmatickú AUC lamotrigínu priemerne o 20 % a C<sub>min</sub> lamotrigínu priemerne o 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 *in vitro* silnejší inhibítor OCT 2 ako cimetidín, pričom hodnota IC<sub>50</sub> je

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

53,8 µM pri lamotrigíne a 186 µM pri cimetidíne. 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 fertílno m veku sa musí poskytnúť odborná rada. Keď žena plánuje otehotnieť, liečba antiepileptickým liekom sa musí prehodnotiť. U žien liečených na epilepsiu je potrebné vyhnúť sa náhlemu prerušeniu liečby AE, pretože to 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 vývojovú toxicitu (pozri časť 5.3).

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

Lamotrigín má mierny inhibičný účinok na reduktázu kyseliny dihydrolistovej, a preto by mohol teoreticky viesť k zvýšenému riziku embryofetálneho poškodenia tým, že znižuje hladiny kyseliny listovej. Môže sa zväžiť 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 udalostí súvisiacich s dávkou. Koncentrácie lamotrigínu v sére sa preto majú kontrolovať pred, počas a po gravidite ako aj krátko 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

Zistilo sa, že lamotrigín prechádza do materského mlieka vo veľmi premenlivých koncentráciách, výsledkom čoho sú celkové hladiny lamotrigínu u dojčiat zodpovedajúce až 50 %-ám koncentrácií dosiahnutých u matky. U niektorých dojčených detí preto môžu koncentrácie lamotrigínu v sére dosiahnuť hodnoty, pri ktorých sa 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 je 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 AE je individuálna, pacienti užívajúci Plexxo sa majú poradiť s lekárom o špecifikách týkajúcich sa 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 placeba. 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 Plexxo.

## **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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), menej časté ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ ), neznáme (z dostupných údajov).

### Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé:	hematologické abnormality <sup>1</sup> zahŕňajúce neutropéniu, leukopéniu, anémiu, trombocytopeniu, pancytopeniu, aplastickú anémiu, agranulocytózu, hemofagocytová lymfohistiocytóza (pozri časť 4.4), lymfadenopatia <sup>1</sup> .
Neznáme:	pseudolymfóm

### Poruchy imunitného systému

Veľmi zriedkavé:	syndróm precitlivenosti <sup>2</sup> .
Neznáme:	hypogamaglobulinémia

### Psychické poruchy

Časté:	agresivita, podráždenosť.
Veľmi zriedkavé:	zmätenosť, halucinácie, tiky (motorické a/alebo zvukové tiky)
Neznáme:	nočné mory, obsedantno-kompulzívna porucha

### Poruchy nervového systému

Veľmi časté:	bolesť hlavy <sup>†</sup> .
Časté:	ospalosť <sup>†§</sup> , závraty <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , insomnia <sup>†</sup> , agitovanosť <sup>§</sup>
Menej časté:	ataxia <sup>†</sup> .
Zriedkavé:	nystagmus <sup>†</sup> aseptická meningitída (pozri časť 4.4)

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

Veľmi zriedkavé: motorický nepokoj, pohybové ťažkosti, zhoršenie Parkinsonovej choroby<sup>3</sup>, extrapyramídové sympómy, choreatetóza<sup>†</sup>, zvýšenie frekvencie epileptických záchvatov

#### Poruchy oka

Menej časté: diplopia<sup>†</sup>, rozmazané videnie<sup>†</sup>

Zriedkavé: konjunktivitída

#### Poruchy gastrointestinálneho traktu

Počas klinických štúdií monoterapie:

Časté: nauzea<sup>†</sup>, vracanie<sup>†</sup>, hnačka<sup>†</sup>, suchosť v ústach<sup>§</sup>

#### Poruchy pečene a žlčových ciest

Veľmi zriedkavé: zlyhanie pečene, hepatálna dysfunkcia<sup>4</sup>, zvýšené hodnoty funkčných vyšetrení pečene

#### Poruchy kože a podkožného tkaniva

Veľmi časté: kožná vyrážka<sup>5†§</sup>.

Menej časté: alopecia, fotosenzitívna reakcia

Zriedkavé: Stevensov-Johnsonov syndróm<sup>§</sup>

Veľmi zriedkavé Toxická epidermálna nekrolýza (pozri časť 4.4), lieková reakcia s eozinofíliou a systémovými príznakmi

#### Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva

Časté: artralgia<sup>§</sup>

Veľmi zriedkavé: reakcie podobné lupusu

#### Poruchy obličiek a močových ciest

Neznáme: tubulointersticiálna nefritída, syndróm tubulointersticiálnej nefritídy s uveitídou

#### Celkové poruchy a reakcie v mieste podania

Časté: únava<sup>†</sup>, bolesť<sup>§</sup>, bolesť chrbta

#### Opis vybratých nežiaducich reakcií

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

<sup>2</sup> Vyrážka bola taktiež hlásená ako súčasť tohto syndrómu, tiež známeho ako DRESS. Tento stav má rôzne kombinácie celkových príznakov zahŕňajúcich horúčku, lymfadenopatiu, opuch tváre a abnormality krvi, pečene a obličiek. Tento syndróm preukazuje široké spektrum klinickej závažnosti a zriedkavo môže viesť k disseminovanej intravaskulárnej koagulácii a multiorgánovému zlyhaniu. Je dôležité uviesť si, že včasné prejavy precitlivosti (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 Plexxa, ak nie je možné stanoviť alternatívnu príčinu (pozri časť 4.4).

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

<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 extrapyramídových 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 Plexxom 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 Plexxom 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**

### Príznaky a prejavy

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 má byť pacient hospitalizovaný a liečený podpornou terapiou. Má sa vykonať liečba zameraná na zníženie absorpcie lieku (podanie aktívneho uhlia), ak je to indikované. Ďalšie liečebné opatrenia sa majú zvoliť podľa klinického stavu pacienta, s prihliadnutím na potenciálne účinky

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

na vedenie srdcových vzruchov (pozri časť 4.4). Môže sa zväžiť použitie intravenózneho lipidového lieku na liečbu kardiotoxicity pri nedostatočnej odpovedi na hydrogénuhličitan sodný. Nie sú skúsenosti s hemodialýzou ako liečbou predávkovania. U šiestich zdravých dobrovoľníkov so zlyhaním obličiek sa 20 % lamotrigínu odstránilo z tela počas 4-hodinovej hemodialýzy (pozri časť 5.2).

## 5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

### 5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: iné antiepileptiká, ATC kód: N03AX09.

#### Mechanizmus účinku

Výsledky farmakologických štúdií ukazujú, že lamotrigín je na použitie a na napätie 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.

#### 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 placebo.

#### Klinická účinnosť

##### 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 lítiom kontrolovaná, randomizovaná, s pevne stanovenou dávkou lamotrigínu hodnotiacia dlhodobú prevenciu

relapsov a rekurencie výskytu depresíí 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</b>			<b>Štúdia SCAB2006</b>		
	<b>Bipolárna porucha I. typu</b>			<b>Bipolárna porucha I. typu</b>		
Kritéria pre zaradenie do štúdie	Epizóda veľkej depresie			Epizóda závažnej 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 užívajúci 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

#### Detí vo veku od 1 až 24 mesiacov

Účinnosť a bezpečnosť prídavnej terapie parciálnych záchvatov u pacientov vo veku od 1 do 24 mesiacov bola hodnotená v malej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej štúdií overujúcej predčasné ukončenie liečby. Liečba sa začala u 177 jedincov so schémou titrácie dávky podobnou ako u detí vo veku od 2 do 12 rokov. Vzhľadom na to, že 2 mg tablety lamotrigínu sú najnižšou dostupnou silou, štandardná schéma dávkovania bola v niektorých prípadoch počas fázy titrácie dávky upravená (napríklad sa podávala 2 mg tableta každý druhý deň, keď bola vypočítaná dávka nižšia ako 2 mg). Sérové hladiny sa



Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

merali na konci 2. týždňa titrácie a následná dávka sa buď znížila, alebo sa nezvýšila, ak koncentrácia prekročovala 0,41 µg/ml, čo je v danom čase očakávaná koncentrácia u dospelých. Na konci 2. týždňa bolo u niektorých pacientov potrebné znížiť dávku až o 90 %. Tridsiati ôsmi pacienti odpovedajúci na liečbu (> 40 % zníženie frekvencie epileptických záchvatov) boli náhodne priradení buď do skupiny s placebom, alebo do skupiny, ktorá pokračovala v liečbe lamotrigínom. Podiel jedincov so zlyhaním liečby bol 84 % (16/19 jedincov) v skupine s placebom a 58 % (11/19 jedincov) v skupine s lamotrigínom. Rozdiel nebol štatisticky významný: 26,3 %, Interval spoľahlivosti (IS): -2,6 % < 50,2 %, p=0,07.

Celkovo bolo 256 jedincov vo veku od 1 do 24 mesiacov vystavených pôsobeniu lamotrigínu v rozsahu dávky od 1 do 15 mg/kg/deň počas 72 týždňov. Bezpečnostný profil lamotrigínu u detí vo veku od 1 mesiaca do 2 rokov bol podobný ako u starších detí, s výnimkou klinicky významného zhoršenia epileptických záchvatov ( $\geq 50\%$ ), ktoré bolo hlásené častejšie u detí mladších ako 2 roky (26 %) v porovnaní so staršími deťmi (14 %).

### Lennoxovom-Gastautovom syndróme

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o monoterapii epileptických záchvatov súvisiacich s Lennoxovým-Gastautovým syndrómom.

### Prevenia epizód zmien nálady u detí (vo veku 10 - 12 rokov) a dospelých (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 dospelých 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).

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Lamotrigín sa z čreva rýchlo a úplne absorbuje a významne sa nemetabolizuje pri prvom prechode pečeňou. Maximálne plazmatické koncentrácie sa dosahujú približne do 2,5 hodiny po perorálnom podaní lamotrigínu. 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 v závislosti od dávky mierne indukuje svoj vlastný metabolizmus. Nie je však dokázané, že lamotrigín ovplyvňuje farmakokinetiku iných AE a údaje ukazujú, že interakcie medzi lamotrigínom a liekmi metabolizovanými enzýmami cestou cytochrómu P450 sú nepravdepodobné.

## 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 predĺži v priemere na približne 70 hodín (pozri časť 4.2).

## Linearita

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/inhibitorov 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<sub>max</sub>.

### Starší pacienti

Výsledky populačnej farmakokinetickej analýzy zahŕňajúcej mladších aj starších pacientov s epilepsiou, zaradených do tých istých štúdií, poukázali na to, že klírens lamotrigínu sa nezmenil v klinicky významnom rozsahu. Po podaní jednorazových dávok klesol zdanlivý klírens o 12 % z 35 ml/min u 20-

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

ročných pacientov a na 31 ml/min u 70-ročných pacientov. Pokles po 48 týždňoch liečby bol 10 %, zo 41 na 37 ml/min, a to v skupine mladších aj starších pacientov. Farmakokinetika lamotrigínu bola okrem toho skúmaná u 12 zdravých starších jedincov po užití 150 mg jednorazovej dávky. Priemerný klírens u starších pacientov (0,39 ml/min/kg) sa pohybuje v rozsahu priemerných hodnôt klírnsu (od 0,31 do 0,65 ml/min/kg) získaných z deviatich štúdií s mladšími dospelými pacientmi po podaní jednorazovej dávky 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 zdravých jedincov slúžiacich ako kontrola. U pacientov s A, B alebo C stupňom (Childovej-Pughovej klasifikácie) poruchy funkcie pečene bola v uvedenom poradí stredná hodnota zdanlivého klírnsu lamotrigínu 0,31, 0,24 alebo 0,1 ml/min/kg v porovnaní s 0,34 ml/min/kg u zdravých jedincov. U pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene sa počiatočné dávkovanie, zvyšovanie a udržiavanie dávok má vo všeobecnosti zredukovať (pozri časť 4.2).

### **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

Predklinické údaje na základe obvyklých 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 nižšej, ako je očakávaná klinická expozícia.

U juvenilných potkanov sa pri expozíciách nižších, ako sú terapeutické expozície u dospelých ľudí, na základe plochy povrchu tela, pozoroval vplyv na učenie v Bielovom vodnom bludisku, mierne oneskorenie v oddelení žalúdu a predkožky a otvorenie 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.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

Lamotrigín vyvolal dávkovo-závislú inhibíciu oneskoreného prúdu kanálov hERG v ľudských embryonálnych obličkových bunkách. Hodnota IC<sub>50</sub> 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 štúdií nemal lamotrigín klinicky významný vplyv na QT interval u zdravých dospelých dobrovoľníkov (pozri časť 5.1).

*In vitro* štúdie ukazujú, že lamotrigín v terapeuticky relevantných koncentráciách vykazuje aktivitu antiarytmika skupiny IB. Inhibuje ľudské srdcové sodíkové kanály s kinetikou rýchleho nástupu a odoznenia a silnou závislosťou od napätia, čo je v súlade s inými antiarytmikami triedy IB. V podrobnej štúdií QT intervalu lamotrigín v terapeutických dávkach nespomalil ventrikulárne vedenie (nerozšíril QRS komplex) u zdravých jedincov; avšak u pacientov s klinicky významným štrukturálnym alebo funkčným ochorením srdca môže lamotrigín potenciálne spomaliť ventrikulárne vedenie (rozšíriť QRS komplex) a vyvolať proarytmiu (pozri časť 4.4).

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

monohydrát laktózy  
mikrokryštalická celulóza  
sodná soľ karboxymetylškrobu  
povidón K-30  
žltý oxid železitý (E 172)  
stearát horečnatý  
mastenec  
bezvodý koloidný oxid kremičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

3 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Uchovávajúte pri teplote neprevyšujúcej 25 °C.

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

Blister z PVC/hliníkovej fólie.  
Balenia obsahujúce 30, 50, 60, 90 alebo 100 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Schválený text k rozhodnutiu o zmene, ev.č.: 2021/03703-ZME

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/01448-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2022/04694-ZIB

Príloha č. 1 k notifikácii o zmene, ev. č.: 2023/05409-ZIA

## **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

Nemecko

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA**

21/0173/02-S

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

Dátum prvej registrácie: 20. augusta 2002

Dátum posledného predĺženia registrácie: 10. apríla 2008

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

05/2024