

## SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

### 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Plexxo 50 mg tablety

Plexxo 100 mg tablety

### 2. SLOŽENÍ KVALITATIVNÍ I KVANTITATIVNÍ

Jedna tableta přípravku Plexxo 50 mg obsahuje lamotriginum 50 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 92,6 mg laktosy.

Jedna tableta přípravku Plexxo 100 mg obsahuje lamotriginum 100 mg.

Pomocná látka se známým účinkem: jedna tableta obsahuje 185,3 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

### 3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta.

*Plexxo 50 mg:*

Světle žluté, kulaté, ploché tablety (průměr 7,54 až 8,34mm) s dělicí rýhou na jedné straně. Půlicí rýha má pouze usnadnit dělení tablety pro snazší polykání, nikoliv její rozdělení na stejné dávky.

*Plexxo 100 mg:*

Světle žluté tablety (tloušťka 3,15 až 3,65mm) čtvercového tvaru s jednou vypouklou stranou a s druhou stranou plochou s rýhami dělicími tabletu na čtvrtiny. Tablety lze rozdělit na stejné dávky

### 4. KLINICKÉ ÚDAJE

#### 4.1 Terapeutická indikace

Epilepsie

Dospělí a dospívající od 13 let

- Přídavná léčba nebo monoterapie epilepsie s parciálními a generalizovanými záchvaty, včetně tonicko-klonických záchvatů.
- Záchvaty spojené s Lennoxovým-Gastautovým syndromem. Plexxo se podává jako přídavná léčba, ale u Lennoxova-Gastautova syndromu může být úvodním antiepileptickým lékem (AED).

Děti a dospívající od 2 do 12 let

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

## Bipolární porucha

### Dospělí od 18 let

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

Přípravek Plexxo není indikován k akutní léčbě epizod mánie nebo deprese.

## **4.2 Dávkování a způsob podání**

### Dávkování

Tablety Plexxo lze dělit a je zapotřebí je polykat s malým množstvím vody.

Je-li to možné, doporučuje se užívat tablety vždy ve stejnou denní dobu, před nebo po jídle.

V případě, že se vypočítaná dávka lamotriginu (např. k léčbě dětí s epilepsií nebo u pacientů s hepatální dysfunkcí) nerovná celým nebo rozděleným tabletám, má se podávat dávka rovná nejbližšímu nižšímu počtu celých nebo rozdělených tablet.

### Znovuzahájení léčby

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

Jestliže očekávaný přínos jasně nepřeváží možné riziko, doporučuje se, aby přípravek Plexxo nebyl znovu podáván pacientům, kterým byla léčba ukončena z důvodu vyrážky spojené s léčbou lamotriginem.

### Epilepsie

Doporučená stupňující se dávka a udržovací dávky pro dospělé a dospívající ve věku 13 let a starší (tabulka 1) a pro děti a dospívající od 2 do 12 let (tabulka 2) jsou uvedené níže. V důsledku rizika vzniku vyrážky nemá být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

Pokud jsou vysazeny souběžné AED, nebo jsou jiné AED/léčivé přípravky dodány do léčebného režimu obsahujícího lamotrigin, je třeba zvážit možný účinek na farmakokinetiku lamotriginu (viz bod 4.5).

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
<b>Monoterapie:</b>	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílkách dávkách)  K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.

			Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 500 mg
<b>Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 25 až 50 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fentyoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 – 400 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.  Někteří pacienti vyžadují k dosažení požadované odpovědi denní dávku 700 mg
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně)	100 – 200 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  K dosažení udržovací dávky lze denní dávku postupně zvyšovat každý týden až každé dva týdny nejvýše o 50 až 100 mg, dokud není dosaženo optimální odpovědi.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), se má použít léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			

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

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	Obvyklá udržovací dávka
---------------	---------------	---------------	-------------------------

<b>Monoterapie u záchvatů typických absencí</b>	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1 - 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je 200 mg/den.
<b>Přídavná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	0,15 mg/kg/den* (jednou denně)	0,3 mg/kg/den (jednou denně)	1 - 5 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 0,3 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je do 200 mg/den.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s: fenytoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	0,6 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1,2 mg/kg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	5 - 15 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšované nejvýše o 1,2 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je do 400 mg/den.
<b>Přídavná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5)</b>			
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci	0,3 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	0,6 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	1 - 10 mg/kg/den (jednou denně nebo rozděleně do dvou denních dávek)  K dosažení udržovací dávky mohou být dávky zvyšovány nejvýše o 0,6 mg/kg/den každý týden až každé dva týdny, dokud není dosaženo optimální odpovědi. Maximální udržovací dávka je do 200 mg/den.
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), se má použít léčebný režim doporučený pro kombinaci lamotriginu s valproátem.			
*Poznámka: S ohledem na tělesnou hmotnost pacienta nelze pomocí současných sil tohoto léčivého přípravku dosáhnout doporučené dávky u všech pacientů užívajících valproát. Pro takové pacienty jsou k dispozici další lamotriginové přípravky obsahující méně léčivé látky. Pokud je vypočtená denní dávka u pacientů užívajících valproát menší než 1 mg, lamotrigin se nemá podávat.			

Aby se u dětí zajistily přesné terapeutické dávky, je nutné průběžně sledovat tělesnou hmotnost a při její změně revidovat dávkování. Je pravděpodobné, že pacienti ve věku dvou až šesti let budou potřebovat udržovací dávky na horní hranici doporučeného dávkového rozmezí.

Je-li při přídatné léčbě dosaženo kontroly epilepsie, současné užívání antiepileptik může být ukončeno, a pacienti mohou pokračovat v monoterapii přípravkem Plexxo.

#### Děti ve věku do 2 let

Údaje o účinnosti a bezpečnosti podávání lamotriginu jako přídatné léčby epilepsie s parciálními záchvaty dětem ve věku od 1 měsíce do 2 let jsou omezené (viz bod 4.4). Nejsou žádná data o podávání u dětí do 1 měsíce. Plexxo se tedy nedoporučuje podávat dětem do 2 let. Pokud je na základě klinické potřeby přesto rozhodnuto přípravek podat, viz body 4.4, 5.1 a 5.2.

#### Bipolární porucha

Doporučené zvyšování dávek a udržovací dávky u dospělých pacientů od 18 let jsou uvedeny níže v tabulkách. Přejídný režim zahrnuje zvyšování dávek lamotriginu k udržovací stabilizující dávce za více než šest týdnů (viz tabulka 3), po které jiné psychotropní přípravky a/nebo antiepileptika mohou být vysazeny, je-li to z klinického hlediska indikováno (viz tabulka 4). Úprava dávky následující po přidání dalších psychotropních přípravků a/nebo antiepileptik je rovněž uvedena níže (viz tabulka 5). Vzhledem k riziku výskytu vyrážky nemá být překročena úvodní dávka ani její následné zvyšování (viz bod 4.4).

Tabulka 3: dospělí od 18 let - doporučené zvyšování dávek až po udržovací celkovou denní stabilizující dávku při léčbě bipolární poruchy

Léčebný režim	1. a 2. týden	3. a 4. týden	5. týden	Stabilizující dávka (6. týden)*
<b>Monoterapie s lamotriginem, NEBO přídatná terapie BEZ valproátu a BEZ induktorů lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):</b>				
Tento dávkovací režim má být použit s jinými přípravky, které výrazně neinhibují, nebo neindukují lamotriginovou glukuronidaci	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den – obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  V klinických studiích byly užívány dávky v rozmezí 100 až 400 mg/den
<b>Přídatná terapie S valproátem (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):</b>				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na jinou podpůrnou léčbu	12,5 mg/den (podává se 25 mg obden)	25 mg/den (jednou denně)	50 mg/den (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	100 mg/den - obvyklá cílová dávka pro optimální odpověď (jednou denně, nebo rozděleně ve dvou dílčích dávkách)  Maximální denní dávka 200 mg může být podána v závislosti na klinické odpovědi
<b>Přídatná terapie BEZ valproátu a S induktory lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5):</b>				

Tento dávkovací režim má být použit bez valproátu, ale s:  fentyoinem karbamazepinem fenobarbitalem primidonem rifampicinem lopinavirem/ritonavirem	50 mg/den (jednou denně)	100 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	200 mg/den (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	V 6. týdnu 300 mg/den a je-li potřeba, dávka se zvýší v 7. týdnu na obvyklou cílovou dávku 400 mg/den k dosažení optimální odpovědi (rozdělené ve dvou dílčích dávkách)
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známa (viz bod 4.5), má být použito zvyšování dávkování lamotriginu pro kombinaci lamotriginu s valproátem.				

\* Cílová stabilizující dávka se mění v závislosti na klinické odpovědi.

**Tabulka 4: dospělí od 18 let - udržovací stabilizující celková denní dávka u bipolární poruchy po vysazení souběžné léčby**

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

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před vysazením)	1. týden (začátek vysazování léčby)	2. týden	3. týden (a další)*
<b>Vysazování léčby valproátem</b> (inhibitor lamotriginové glukuronidace - viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Když je valproát vysazen, zdvojnásobí se stabilizující dávka, nepřekračuje se zvýšení o více než 100 mg/týden	100 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den) (rozděleně ve dvou dílčích dávkách)	
	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den	Udržovat tuto dávku (400 mg/den)
<b>Vysazování induktorů lamotriginové glukuronidace</b> (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit při vysazení následujících přípravků: fentyoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	400 mg/den	400 mg/den	300 mg/den	200 mg/den
	300 mg/den	300 mg/den	225 mg/den	150 mg/den
	200 mg/den	200 mg/den	150 mg/den	100 mg/den
<b>Vysazování přípravků, které významně NEinhibují ani NEindukují lamotriginovou glukuronidaci</b> (viz bod 4.5):				

Tento dávkovací režim má být použit při vysazení přípravků, které výrazně neinhibují, ani neindukují lamotriginovou glukuronidaci	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (dávka 200 mg/den rozdělená ve dvou dílčích dávkách) (dávkovací rozmezí 100 až 400 mg/den)
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), je doporučený režim léčby lamotriginem tento: zpočátku udržovat stávající dávku a léčbu lamotriginem upravovat v závislosti na klinické odpovědi.	

\* Je-li třeba, může být dávka zvýšena až na 400 mg/den.

**Tabulka 5: dospělí od 18 let – nastavení denní dávky lamotriginu po přidání jiných přípravků u bipolární poruchy:**

S nastavením denní dávky lamotriginu při přidání jiných přípravků nejsou klinické zkušenosti. Nicméně, na základě interakčních studií s jinými přípravky, byla vytvořena následující doporučení:

Léčebný režim	Současná stabilizující dávka lamotriginu (před nasazením přídatné léčby)	1. týden (začátek s přídatnou léčbou)	2. týden	3. týden a další
<b>Přidání valproátu</b> (inhibitor lamotriginové glukuronidace – viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit s valproátem bez ohledu na další současně podávanou léčbu	200 mg/den	100 mg/den	Udržovat tuto dávku (100 mg/den)	
	300 mg/den	150 mg/den	Udržovat tuto dávku (150 mg/den)	
	400 mg/den	200 mg/den	Udržovat tuto dávku (200 mg/den)	
<b>Přidání induktorů lamotriginové glukuronidace pacientům NEužívajícím valproát</b> (viz bod 4.5), v závislosti na původní dávce lamotriginu:				
Tento dávkovací režim má být použit, při přidání následujících přípravků bez valproátu: fenytoinu karbamazepinu fenobarbitalu primidonu rifampicinu lopinaviru/ritonaviru	200 mg/den	200 mg/den	300 mg/den	400 mg/den
	150 mg/den	150 mg/den	225 mg/den	300 mg/den
	100 mg/den	100 mg/den	150 mg/den	200 mg/den
<b>Přidání přípravků BEZ</b> signifikantní inhibice, nebo indukce lamotriginové glukuronidace (viz bod 4.5):				

Tento dávkovací režim má být použit, při přidání jiných přípravků bez signifikantní inhibice, nebo indukce lamotriginové glukuronidace	Udržovat cílovou dávku dosaženou při eskalaci dávky (200 mg/den; dávkovací rozmezí 100 - 400 mg/den)
U pacientů užívajících léčivé přípravky, u kterých farmakokinetická interakce s lamotriginem v současnosti není známá (viz bod 4.5), má být použit léčebný režim lamotriginu doporučený pro kombinaci s valproátem.	

#### Ukončení podávání lamotriginu pacientům s bipolární poruchou

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

#### Děti a dospívající do 18 let

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

#### Obecná doporučení pro dávkování přípravku Plexxo u zvláštních skupin pacientů

##### Ženy užívající hormonální antikoncepci

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

##### Začátek užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace

Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu zvýšit až na dvojnásobek (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se, aby se od doby zahájení podávání hormonální antikoncepce dávka lamotriginu zvýšila každý týden o 50 až 100 mg/den, podle individuální klinické odpovědi. Zvýšení dávky nemá překročit toto rozmezí, pokud klinická odpověď nepodpoří výraznější zvýšení. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před zahájením a po zahájení užívání hormonální antikoncepce mohou být brána jako potvrzení, že je původní koncentrace lamotriginu udržována. Je-li to nutné, dávka má být upravena. Ženám užívajícím hormonální antikoncepci, jejichž režim zahrnuje jeden týden bez medikace („týden bez tablet“), má být monitorování plazmatické hladiny lamotriginu provedeno během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Proto má být jako lék první volby zvažována antikoncepce bez týdne bez medikace (např. kontinuální hormonální antikoncepce, nebo nehormonální metody antikoncepce; viz body 4.4 a 4.5).

##### Ukončení užívání hormonální antikoncepce u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a NEužívají induktory lamotriginové glukuronidace

Ve většině případů je třeba udržovací dávku lamotriginu snížit až o 50 % (viz body 4.4 a 4.5). Doporučuje se postupné snižování denní dávky lamotriginu o 50 – 100 mg každý týden (rychlostí nepřesahující 25 % celkové denní dávky týdně) během třítýdenního období, jestliže klinická odpověď nenaznačuje jinak. Měření plazmatických koncentrací lamotriginu před ukončením a po ukončení užívání hormonální antikoncepce může být bráno jako potvrzení udržení původní koncentrace lamotriginu. Ženám, které si

přeji ukončit užívání hormonální antikoncepce zahrnující jeden týden bez léčby („týden bez tablet“), má být provedeno monitorování plazmatické hladiny lamotriginu během 3. týdne aktivní léčby, tj. 15. až 21. den cyklu antikoncepce. Vzorky pro posouzení hladin lamotriginu po trvalém ukončení užívání antikoncepčních tablet nemají být odebírány v průběhu prvního týdne po ukončení antikoncepce.

*Začátek léčby lamotriginem u pacientek, které již užívají hormonální antikoncepci*  
Zvyšování dávky má sledovat normální doporučené dávkování popsané v tabulkách.

*Zahájení a ukončení léčby hormonální antikoncepcí u pacientek, které již užívají udržovací dávky lamotriginu a UŽÍVAJÍ induktory lamotriginové glukuronidace*  
Přízpůsobení doporučené udržovací dávky lamotriginu nemusí být potřebné.

#### Užívání s atazanavirem/ritonavirem

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

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

#### Užívání s lopinavirem/ritonavirem

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

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

#### Starší pacienti (nad 65 let)

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

#### Porucha funkce ledvin

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

#### Porucha funkce jater

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

#### Způsob podání

Perorální podání.

### 4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.
- Hypersenzitivita na karbamazepin nebo fenytoin (kvůli možným zkrříženým reakcím).

### 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

#### Kožní vyrážka

Byly hlášeny nežádoucí kožní reakce, jež se obvykle vyskytly v průběhu prvních osmi týdnů po zahájení terapie lamotriginem. Ve většině případů šlo o mírné a samovolně odeznívající exantémy, byly však hlášeny také závažné kožní reakce vyžadující hospitalizaci a ukončení podávání lamotriginu.

Tyto reakce zahrnují potenciálně život ohrožující vyrážky, jako jsou Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxická epidermální nekrolýza (TEN) a léková reakce s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS), také známá jako hypersenzitivní syndrom (HSS) (viz bod 4.8).

Pacienti mají být upozorněni na příznaky těchto závažných kožních reakcí a mají být důkladně sledováni s ohledem na možný výskyt kožních reakcí.

Nejvyšší riziko rozvoje SJS nebo TEN je v prvním týdnu léčby. Pokud se vyskytnou příznaky SJS nebo TEN (např. zhoršující se kožní vyrážka, často s puchýři nebo slizničními lézemi), léčba přípravkem Plexxo má být přerušena. Nejlepší výsledky při zvládnutí SJS a TEN je možné dosáhnout včasným stanovením diagnózy a okamžitým vysazením suspektních léčivých přípravků. Časné přerušování léčby je spojeno s lepší prognózou.

Pokud dojde u pacienta k rozvoji SJS, TEN nebo DRESS po užití lamotriginu, přípravek Plexxo nesmí být u pacienta nikdy znovu nasazen.

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

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

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

Dále se zdá, že celkové riziko exantému silně souvisí:

- s vysokými iniciačními dávkami lamotriginu a s překročením doporučené eskalace jeho dávkování (viz bod 4.2);
- se současnou aplikací valproátu (viz bod 4.2).

Rovněž se doporučuje opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo kožní vyrážky po jiných antiepileptikách, jelikož četnost nezávažných kožních vyrážek při léčbě lamotriginem byla u těchto pacientů přibližně trojnásobná než u pacientů bez této anamnézy.

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

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

Byl hlášen také exantém jako součást DRESS; rovněž známým jako syndrom přecitlivělosti. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, faciální edém a abnormality krve, jater, ledvin a aseptickou meningitidu (viz bod 4.8). Tento syndrom může nabýt nejruznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevného exantému. Vzniknou-li tyto příznaky a symptomy, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jinou jejich příčinu, má se zastavit podávání přípravku Plexxo.

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

Rovněž byly hlášeny fotosenzitivní reakce spojené s užíváním lamotriginu (viz bod 4.8). V několika případech k této reakci došlo při vysoké dávce (400 mg či vyšší), po zvýšení dávky nebo rychlé titraci směrem nahoru. Pokud je podezření na fotosenzitivitu spojenou s lamotriginem u pacienta vykazujícího známky fotosenzitivity (jako je nadměrné spálení od slunce), je třeba zvážit přerušení léčby. Jestliže se pokračování v léčbě lamotriginem považuje za klinicky odůvodněné, má být pacientovi doporučeno, aby se nevystavoval slunečnímu záření a umělému UV záření a přijal ochranná opatření (např. aby používal ochranný oděv a opalovací krém).

#### Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

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

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

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

#### EKG typu Brugada a další abnormality srdečního rytmu a převodního systému

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typické EKG typu Brugada. Na základě nálezů *in vitro* by lamotrigin mohl v terapeuticky relevantních koncentracích u pacientů se srdečním onemocněním potenciálně zpomalit komorové vedení (rozšířit QRS) a indukovat proarytmii. Lamotrigin se chová jako slabé antiarytmikum třídy IB s přidruženými potenciálními riziky závažných nebo fatálních srdečních příhod. Souběžné užívání jiných blokátorů sodíkových kanálů může dále zvýšit riziko proarytmie a zpoždění komorového vedení (viz bod 5.3). V detailní studii QT u zdravých jedinců nezpomalil lamotrigin v terapeutických dávkách až do 400 mg/den komorové vedení (nerozšířil QRS) ani nezpůsobil prodloužení QT intervalu. U pacientů s klinicky významným

strukturálním nebo funkčním srdečním onemocněním, jako je syndrom Brugadaových nebo jiné srdeční kanálopatie, srdeční selhání, ischemická choroba srdeční, srdeční blokáda nebo komorové arytmie, se má použití lamotriginu pečlivě zvážit. Pokud je lamotrigin u těchto pacientů klinicky opodstatněný, je třeba před zahájením léčby zvážit konzultaci s kardiologem.

### Klinické zhoršení a riziko sebevraždy

Během léčby antiepileptiky v různých indikacích, včetně epilepsie a bipolární poruchy, byly u některých pacientů hlášeny případy sebevražedných představ a chování (suicidalita). Metaanalýza randomizovaných placebem kontrolovaných klinických studií antiepileptik (včetně lamotriginu) ukázala na mírně zvýšené riziko sebevražedných představ a chování (viz bod 5.1). Mechanismus vzniku není znám a dostupná data nevyklučují možnost zvýšeného rizika u lamotriginu.

Proto mají být u pacientů sledovány příznaky sebevražedných představ či chování a zvážena vhodná léčba. Pacienti (a osoby, které o pacienty pečují) mají být upozorněni na to, že v případě výskytu sebevražedného myšlení či chování mají vyhledat lékařskou pomoc.

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

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

### Hormonální antikoncepce

#### *Vliv hormonální antikoncepce na účinnost lamotriginu*

U kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) bylo prokázáno zvýšení clearance lamotriginu přibližně dvojnásobně vedoucí ke sníženým hladinám lamotriginu (viz bod 4.5). Snížení hladin lamotriginu bylo spojeno se ztrátou kontroly záchvatů. Po titraci může být potřeba vyšší udržovací dávka lamotriginu (až dvojnásobně) k docílení maximální terapeutické odpovědi.

Při ukončení užívání hormonální antikoncepce může být clearance lamotriginu poloviční. Zvýšení koncentrace lamotriginu může být spojeno s nežádoucími příhodami závislými na dávce. Pacientky mají být sledovány s ohledem na tuto skutečnost.

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

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

### Vliv lamotriginu na účinnost hormonální antikoncepce

V interakční klinické studii na 16 zdravých dobrovolnicích bylo prokázáno, že při kombinaci lamotriginu a hormonální antikoncepce (kombinace ethinylestradiol/levonorgestrel) došlo k mírnému zvýšení clearance levonorgestrelu a změně plazmatické hladiny FSH a LH (viz bod 4.5). Dopad těchto změn na ovariální ovulační aktivitu není znám. Avšak není možné vyloučit, že tyto změny mohou vést ke snížení účinnosti antikoncepce u některých pacientek užívajících hormonální preparáty s lamotriginem. Pacientky proto mají být poučeny, aby okamžitě hlásily změny menstruačního cyklu, jako je menstruační krvácení mimo obvyklé období.

### Dihydrofolátreduktáza

Lamotrigin je slabým inhibítozem dihydrofolátreduktázy, takže při dlouhodobé terapii existuje možnost interference s metabolismem folátů (viz bod 4.6). Během sledované jednoroční aplikace však lamotrigin u lidí nevyvolal významné změny koncentrace hemoglobinu, průměrného objemu erytrocytů (MCV) ani koncentrace folátů v séru ani v erytrocytech; významné změny koncentrace folátů v erytrocytech lamotrigin nevyvolal ani během pětileté aplikace.

### Renální selhání

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

### Pacienti užívající jiné přípravky obsahující lamotrigin

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

### Vývoj u dětí

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

### Bezpečnostní opatření spojená s epilepsií

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

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

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

Lamotrigin může zhoršit myoklonické křeče.

Dosavadní data poukazují na to, že klinické odpovědi na kombinaci s induktory enzymů jsou menší než na kombinaci bez enzymů indukujícího antiepileptika. Příčina je neznámá.

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

#### Bezpečnostní opatření spojená s bipolární poruchou

##### Děti a dospívající do 18 let

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

##### Pomocné látky přípravku Plexxo

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

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

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

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

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

Tabulka 6: Působení léčivých přípravků na hladinu lamotriginu

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

		paracetamol perampanel pregabalin topiramát zonisamid
--	--	---

\*Doporučení pro dávkování (viz bod 4.2) a pro ženy užívající hormonální antikoncepci, viz Hormonální antikoncepce v bodu 4.4.

#### Interakce zahrnující antiepileptika

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

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

U pacientů užívajících karbamazepin byly po přidatném zavedení lamotriginové terapie hlášeny nežádoucí účinky na centrální nervový systém zahrnující závrať, ataxii, diplopii, rozmazané vidění a nauzeu. Takovéto příhody obvykle ustoupí po snížení dávky karbamazepinu. Podobné účinky byly pozorovány během studií s lamotriginem a oxkarbazepinem u zdravých dospělých dobrovolníků, ale snížené dávkování nebylo zkoumáno.

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

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

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

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

Ustálený stav plazmatických koncentrací lamotriginu nebyl ovlivněn souběžným podáním pregabalinu (200 mg třikrát denně). Mezi lamotriginem a pregabalinem nedochází k farmakokinetickým interakcím.

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

Ve studii u pacientů s epilepsií při souběžném užití zonisamidu (200 až 400 mg/den) s lamotriginem (150 až 500 mg/den) po dobu 35 dnů, nebyl pozorován signifikantní účinek na farmakokinetiku lamotriginu.

Plazmatické koncentrace lamotriginu nebyly v placebem kontrolovaných klinických studiích u pacientů s parciálními záchvaty ovlivněny souběžným podáváním lakosamidu (200, 400 nebo 600 mg/den).

V souhrnné analýze dat získaných ze tří placebem kontrolovaných klinických studií sledujících podpůrnou léčbu perampanelem u pacientů s parciálními a primárně generalizovanými tonicko-klonickými křečemi, zvýšila nejvyšší hodnocená dávka perampanelu (12 mg/den) vylučování lamotriginu o méně než 10 %.

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

#### Interakce zahrnující jiné psychoaktivní přípravky

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

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

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

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

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

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

#### Interakce zahrnující hormonální antikoncepci

##### *Účinek hormonální antikoncepce na farmakokinetiku lamotriginu*

Ve studiích na 16 dobrovolnících, kterým byla podávána kombinace perorálních kontraceptiv 30 µg ethinylestradiolu/150 µg levonorgestrelu v jedné tabletě, došlo k přibližně dvojnásobnému zvýšení clearance perorálně podávaného lamotriginu, který se projevil průměrně 52% a 39% poklesem hodnot AUC a  $C_{max}$  lamotriginu. Koncentrace sérového lamotriginu se postupně zvyšovaly v průběhu týdne bez aktivní medikace ("týden bez tablet"), přičemž byly koncentrace na konci týdne bez aktivní medikace před podáním další dávky dvojnásobně vyšší než při současném podávání lamotriginu a perorálních

kontraktiv (viz bod 4.4). Nemělo by být zapotřebí upravovat doporučení pro eskalaci dávek lamotriginu pouze na základě užívání hormonální antikoncepce, ale udržovací dávku lamotriginu bude ve většině případů třeba zvýšit, nebo snížit na začátku, nebo při ukončení podávání hormonální antikoncepce (viz bod 4.2).

#### Účinek lamotriginu na farmakokinetiku hormonálních kontraktiv

Ve studiích na 16 dobrovolnicích neměla dávka 300 mg lamotriginu při ustáleném stavu žádný účinek na farmakokinetiku ethinylestradiolové složky kombinovaných perorálních kontraktiv. Byl však pozorován mírný vzestup perorální clearance levonorgestrelu vedoucí ke snížení AUC levonorgestrelu v průměru o 19 % a  $C_{max}$  levonorgestrelu o 12 %. Plazmatické hodnoty FSH, LH a estradiolu během studie ukazovaly u některých žen na částečnou ztrátu suprese ovariální hormonální aktivity, ačkoliv sérové hodnoty progesteronu ukazovaly, že nebyl přítomen hormonální důkaz ovulace u žádné z 16 dobrovolnic. Dopad mírného zvýšení clearance levonorgestrelu a změny FSH a LH v séru na ovariální ovulační aktivitu není znám (viz bod 4.4). Účinky dávek lamotriginu jiných než 300 mg/den nebyly studovány a studie s jinými ženskými hormonálními přípravky nebyly prováděny.

#### Interakce zahrnující jiná léčiva

Ve studiích na 10 mužských dobrovolnicích zvyšoval rifampicin clearance lamotriginu a snižoval poločas lamotriginu vzhledem k indukci jaterních enzymů odpovědných za glukuronidaci. U pacientů, kterým je současně podáván rifampicin, má být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

Ve studiích na zdravých dobrovolnicích snížily lopinavir/ritonavir přibližně na polovinu plazmatické koncentrace lamotriginu pravděpodobně indukci glukuronidace. U pacientů užívajících současně léčbu s lopinavirem/ritonavirem má být použit vhodný léčebný režim (viz bod 4.2).

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

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

Údaje z hodnocení *in vitro* ukazují, že lamotrigin, nikoliv však metabolit N(2)-glukuronid, je při potenciálně klinicky významných koncentracích inhibítoem organických kationtových transportérů 2 (organic cationic transporter 2, OCT 2). Tyto údaje ukazují, že lamotrigin je *in vitro* silnější inhibítoem OCT 2 než cimetidin, s hodnotami  $IC_{50}$ : 53,8  $\mu$ mol resp. 186  $\mu$ mol. Společné podávání lamotriginu s léčivými přípravky vylučovanými ledvinami, které jsou substráty OCT 2 (např. metformin, gabapentin a vareniklin), může mít za následek zvýšení plazmatických hladin těchto léčivých přípravků.

Klinický význam tohoto nálezu nebyl jasně stanovený, avšak u pacientů, kterým jsou tyto léčivé přípravky podávány současně, je třeba postupovat s opatrností.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Riziko spojené s antiepileptiky obecně

Ženám ve fertilním věku má podání doporučit specialista. V případě, že žena plánuje otěhotnět, je třeba přehodnotit potřebu antiepileptické léčby. Je třeba se vyhnout náhlému přerušování antiepileptické léčby, vzhledem k možnému výskytu křečů, které mohou mít závažné důsledky pro ženu a plod.

Kdykoliv je to možné má být preferována monoterapie, protože kombinovaná antiepileptická léčba může být spojena s vyšším rizikem výskytu vrozených malformací, než je tomu u monoterapie, v závislosti na dalších použitých antiepileptících.

### Riziko spojené s užíváním lamotriginu

#### Těhotenství

Velké množství dat u těhotných žen, které dostávaly lamotrigin v monoterapii v průběhu prvního trimestru těhotenství (více než 8 700) nenasvědčuje zásadnímu zvýšení rizika závažných kongenitálních malformací včetně rozštěpových vad obličeje. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

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

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

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

#### Kojení

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

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

#### Fertilita

V reprodukčních studiích na zvířatech podávání lamotriginu nenarušilo fertilitu (viz bod 5.3).

## **4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje**

Jelikož odezva na jakoukoli antiepileptickou farmakoterapii bývá individuálně variabilní, pacienti mají specifické záležitosti týkající se řízení vozidel a epilepsie konzultovat se svým lékařem.

Studie hodnotící účinky na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje nebyly provedeny. Dvě studie na dobrovolnících prokázaly, že vliv lamotriginu na jemnou vizuálně motorickou koordinaci, pohyby očí, kývání těla a subjektivně pociťované sedativní účinky se nelišil od vlivu placebo. V klinických studiích s lamotriginem byly hlášeny nežádoucí účinky neurologického charakteru, jako závrať a diplopie, proto před řízením motorového vozidla nebo obsluhou strojů musí pacienti zjistit individuální vnímavost na léčbu lamotriginem.

## 4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky pro indikace epilepsie a bipolární poruchy vycházejí z dostupných údajů z kontrolovaných klinických studií a dalších klinických zkušeností a jsou uvedeny v tabulce níže. Kategorie četností jsou odvozené z kontrolovaných klinických studií [monoterapie epilepsie (označené †) a bipolární porucha (označené §)]. Tam, kde se kategorie četností liší mezi údaji z klinických studií s epilepsií a bipolární poruchou, je zobrazena nejvíce konzervativní četnost. Tam, kde nejsou k dispozici údaje z kontrolovaných klinických studií, jsou kategorie četností odvozeny z dalších klinických zkušeností.

Pro přehlednost byla použita následující klasifikace nežádoucích účinků:

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

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinek	Četnost
Poruchy krve a lymfatického systému	Hematologické abnormality <sup>1</sup> včetně neutropenie, leukopenie, anémie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastické anémie, agranulocytózy, hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)	Velmi vzácné
	Lymfadenopatie <sup>1</sup> , Pseudolymfom	Není známo
Poruchy imunitního systému	Hypersenzitivní syndrom <sup>2</sup>	Velmi vzácné
	Hypogamaglobulinémie	Není známo
Psychiatrické poruchy	Agresivita, podrážděnost	Časté
	Zmatenost, halucinace, tiky (motorické a/nebo vokální tiky)	Velmi vzácné Není známo
	Akutní psychotické reakce (např. bludy, paranoidní reakce, manické epizody atd.), noční můry, obsedantně-	
Poruchy nervového systému	Bolest hlavy <sup>†§</sup>	Velmi časté
	Somnolence <sup>†§</sup> , závrat <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , nespavost <sup>†</sup> , agitovanost <sup>§</sup>	Časté
	Ataxie <sup>†</sup>	Méně časté
	Nystagmus <sup>†</sup> , aseptická meningitida (viz bod 4.4)	Vzácné
	Labilita, pohybové poruchy, zhoršení Parkinsonovy choroby <sup>3*</sup> , extrapyramidové účinky, choreoatetóza <sup>†</sup> , zvýšení četnosti záchvatů	Velmi vzácné

Poruchy oka	Diplopie <sup>†</sup> , rozmazané vidění <sup>†</sup>	Méně časté
	Konjunktivitida	Vzácné
Gastrointestinální poruchy	Nauzea <sup>†</sup> , zvracení <sup>†</sup> , průjem <sup>†</sup> , sucho v ústech <sup>§</sup>	Časté
Poruchy jater a žlučových cest	Jaterní selhání, jaterní dysfunkce <sup>4</sup> , zvýšení hodnot jaterních testů	Velmi vzácné
Poruchy kůže a podkožní tkáň	Kožní vyrážka <sup>5†§</sup>	Velmi časté
	Alopecie, fotosenzitivní reakce	Méně časté
	Erythema multiforme, Stevensův–Johnsonův syndrom <sup>§</sup>	Vzácné
	Toxická epidermální nekrolýza, léková reakce s eozinofilií a systémovými <sup>2</sup> příznaky	Velmi vzácné
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň	Artralgie <sup>§</sup>	Časté
	Lupoidní reakce	Velmi vzácné
Poruchy ledvin a močových cest	Tubulointersticiální nefritida, syndrom tubulointersticiální nefritidy a uveitidy	Není známo
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	Únava <sup>†</sup> , bolest <sup>§</sup> , bolest zad <sup>§</sup>	Časté

### Popis vybraných nežádoucích účinků

<sup>1</sup> Abnormální hematologické nálezy a lymfadenopatie mohou, ale nemusí být spojeny s lékovou reakcí s eozinofilií a systémovými příznaky (DRESS)/syndromem přecitlivělosti (viz Zvláštní upozornění a opatření pro použití a Poruchy imunitního systému). Proto jsou při dlouhodobé léčbě lamotriginem nutné pravidelné kontroly krevního obrazu.

<sup>2</sup> Exantém byl hlášen také jako součást tohoto syndromu, který je známý také jako DRESS. Tento stav je charakterizován proměnlivým obrazem systémových příznaků zahrnujících horečku, lymfadenopatii, faciální edém a abnormální hematologické, jaterní a ledvinové nálezy. Tento syndrom může nabýt nejrůznějších stupňů klinické závažnosti a vzácně může vést k diseminované intravaskulární koagulaci a multiorgánovému selhání. Je důležité upozornit na to, že časná manifestace přecitlivělosti (např. horečka, lymfadenopatie) může být přítomna i bez zjevného exantému. Objeví-li se takovéto příznaky, má být pacient okamžitě vyšetřen, a jestliže nelze prokázat jejich jinou příčinu, má se zastavit aplikace lamotriginu (viz bod 4.4).

<sup>3</sup> Tyto nežádoucí účinky byly hlášeny během jiných klinických zkušeností.

\* Existují údaje o tom, že lamotrigin může zhoršit parkinsonské symptomy u pacientů s již dříve existující Parkinsonovou chorobou, a ojedinělá hlášení extrapyramidových účinků a choreoatetózy u pacientů bez této diagnózy.

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

<sup>5</sup> V klinických studiích u dospělých pacientů se kožní vyrážka objevovala až u 8-12 % pacientů užívajících lamotrigin a u 5-6 % pacientů užívajících placebo. Kožní vyrážky vedly k ukončení léčby lamotriginem u 2 % pacientů. Vyrážka, obvykle makulopapulózní, se obvykle objevovala během osmi týdnů po zahájení léčby přípravkem Plexxo a vymizela po ukončení této léčby (viz bod 4.4).

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

Zdá se, že celkové riziko exantému úzce souvisí:

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

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

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

*Státní ústav pro kontrolu léčiv*

*Šrobárova 48*

*100 41 Praha 10*

*Webové stránky: [www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)*

## **4.9 Předávkování**

### Známky a příznaky

Bylo popsáno akutní požití dávek přesahujících deseti- až dvacetinásobek maximální terapeutické dávky, včetně fatálních případů. Příznaky předávkování zahrnovaly nystagmus, ataxii, tachykardii, poruchu vědomí, zhoršení záchvatů, křeče typu grand mal a kóma. U předávkovaných pacientů bylo také pozorováno rozšíření komplexu QRS (zpoždění přenosu komorového vzruchu) a prodloužení intervalu QT. Prodloužení komplexu QRS na více než 100 ms může být spojeno se závažnější toxicitou.

### Terapie

Pacient, u něhož došlo k předávkování, má být hospitalizován a má mu být poskytována náležitá podpůrná terapie. Má být poskytnuta léčba s cílem snížení absorpce (aktivované živočišné uhlí). Další léčba se odvíjí od klinického stavu pacienta, s přihlédnutím k potenciálním účinkům na srdeční převodní systém (viz bod 4.4). Použití intravenózní lipidové terapie může být zvaženo k léčbě kardiotoxicity, která nedostatečně reaguje na hydrogenuhličitan sodný. U předávkování nejsou zkušenosti s hemodialýzou. U šesti dobrovolníků se selháním ledvin bylo 20 % lamotriginu odstraněno z organismu v průběhu čtyřhodinové hemodialýzy (viz bod 5.2).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: jiná antiepileptika.

ATC kód: N03AX09

### Mechanismus účinku

Výsledky farmakologických studií svědčí o tom, že lamotrigin je frekvenčně a napětově závislým („use- and voltage-dependent“) blokátorem napětově řízených sodíkových kanálů. Způsobem závislým na frekvenci a napětí blokuje rychle opakované výboje akčních potenciálů na neuronech a inhibuje uvolňování glutamátu (neurotransmitter, který hraje klíčovou úlohu ve vzniku epileptických záchvatů). Tyto účinky pravděpodobně přispívají k antikonvulzivním vlastnostem lamotriginu.

Na rozdíl od toho nebyl mechanismus, kterým je lamotrigin účinný v léčbě bipolární poruchy, stanoven, ačkoliv je patrně důležitá interakce s napětově řízenými sodíkovými kanály.

### Farmakodynamika

Ve studiích uspořádaných ke zhodnocení účinků léčiv na centrální nervový systém se výsledky získané po aplikaci dávek 240 mg lamotriginu podaných zdravým dobrovolníkům nelišily od výsledků po aplikaci placeba, zatímco jak fenytoin v dávce 1 000 mg, tak diazepam v dávce 10 mg, významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a navodily subjektivní sedativní příznaky.

V jiné studii jednotlivé perorální dávky 600 mg karbamazepinu významně narušily jemnou vizuálně motorickou koordinaci a pohyby očí, zvětšily kývání těla a zrychlily srdeční frekvenci, zatímco výsledky získané po aplikaci lamotriginu v dávkách 150 mg a 300 mg se nelišily od výsledků po aplikaci placeba.

### *Studie vlivu lamotriginu na srdeční převodní systém*

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

### Klinická účinnost a bezpečnost

#### Prevence výskytu epizod poruchy nálady u pacientů s bipolární poruchou

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

Studie SCAB2003 byla multicentrickou, dvojitě zaslepenou, dvojitě matoucí (double dummy), placebem a lithiem kontrolovanou, randomizovanou studií s fixní dávkou zaměřenou na dlouhodobou prevenci relapsů a rekurenci výskytu depresí a/nebo výskytu manických projevů u pacientů s bipolární poruchou typu I, kteří měli recentní nebo současně probíhající depresivní epizodu. Po úvodní stabilizaci lamotriginem v monoterapii nebo přídatné léčbě byli pacienti náhodně přiřazeni do jedné z pěti terapeutických skupin: lamotrigin (50, 200, 400 mg/den), lithium (hladina v séru od 0,8 do 1,1 mmol/l) nebo placebo po dobu maximálně 76 týdnů (18 měsíců).

Primárním cílovým parametrem byla „doba do intervence pro poruchu nálady“, kde intervencí byla buď přídatná farmakoterapie, nebo elektrokonvulzivní léčba (ECT).

Studie SCAB2006 měla podobné provedení jako studie SCAB2003, ale od studie SCAB2003 se lišila hodnocením flexibilní dávky lamotriginu (100 až 400 mg/den) a zahrnutím pacientů s bipolární poruchou typu I, u kterých v nedávné době proběhla, nebo v současné době probíhala manická epizoda. Výsledek je znázorněn v tabulce 7.

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

„Poměr“ pacientů bez příznaků v 76. týdnu						
	Studie SCAB2003 Bipolar I			Studie SCAB2006 Bipolar I		
Vstupní kritéria	Depresivní epizoda			Manická epizoda		
	lamotrigin	lithium	placebo	lamotrigin	lithium	placebo
bez intervence	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-hodnota Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
bez depresí	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-hodnota Log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
bez mánie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-hodnota Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

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

Účinnost lamotriginu v kombinaci s přípravky stabilizujícími náladu nebyla odpovídajícím způsobem studována

### Pediatrická populace

#### Děti od 1 do 24 měsíců věku

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

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

#### Lennoxův-Gastautův syndrom

Nejsou dostupná data pro monoterapii u křečí spojených s Lennoxovým-Gastautovým syndromem.

#### Prevence výskytu epizod poruchy nálady u dětí (10 - 12 let) a dospívajících (13 - 17 let)

Multicentrická, placebem kontrolovaná, dvojitě zaslepená, randomizovaná, vyřazovací studie s paralelními skupinami hodnotila účinnost a bezpečnost lamotriginu s okamžitým uvolňováním jako přídatné udržovací léčby k oddálení epizod poruch nálady dětí a dospívajících mužského a ženského

pohlaví (ve věku 10-17 let), které byly diagnostikovány s bipolární poruchou typu I a u kterých byla zaznamenána úleva nebo zlepšení bipolární epizody během léčby lamotriginem v kombinaci s jiným souběžně podávaným antipsychotikem nebo jinými náladu stabilizujícími léky. Výsledek primární analýzy účinnosti (doba do výskytu bipolární epizody) nedosáhl statistické významnosti ( $p = 0,0717$ ), účinnost tedy nebyla prokázána. Kromě toho bezpečnostní výsledky ukázaly nárůst hlášení sebevražedného chování u lamotriginem léčených pacientů: 5 % (4 pacienti) v rameni s lamotriginem v porovnání s 0 u placebo (viz bod 4.2).

## 5.2 Farmakokinetické vlastnosti

### Absorpce

Lamotrigin se rychle a beze zbytku vstřebává ze střeva a nepodléhá významné metabolizaci při prvním průchodu játry. Maximálních plazmatických koncentrací dosahuje lamotrigin asi 2,5 hodiny po perorálním podání. Po požití potravy se doba nutná k dosažení maximálních koncentrací poněkud prodlouží, avšak rozsah vstřebávání není ovlivněn. Existuje značné interindividuální kolísání v hodnotách maximálních koncentrací v ustáleném stavu, na druhé straně se však individuální koncentrace mění zřídka.

### Distribuce

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

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

### Biotransformace

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

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

### Eliminace

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

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

### Linearita

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

### Zvláštní skupiny pacientů

### Pediatrická populace

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

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

### Kojenci ve věku 2 až 26 měsíců

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

### Starší pacienti

Výsledky farmakokinetických analýz mladších a starších pacientů s epilepsií, zaznamenaných ve stejných studiích ukazují, že clearance lamotriginu se klinicky významně nezměnila. Po jednotlivých dávkách klesla předpokládaná clearance o 12 % z 35 ml/min ve věkové skupině 20 let a na 31 ml/min ve věkové skupině 70 let. Pokles po 48týdenní léčbě byl 10 %, z 41 ml/min na 37 ml/min ve skupině mladších i starších pacientů. Navíc byla zkoumána farmakokinetika lamotriginu u 12 zdravých starších dobrovolníků po užití 150mg jednorázové dávky lamotriginu. Průměrná clearance starších pacientů (0,39 ml/min/kg) se pohybuje v rozsahu průměrných hodnot clearance (od 0,31 do 0,65 ml/min/kg) získaných z proběhlých devíti klinických studií na mladších pacientech po podání jednorázové dávky pohybující se od 30 do 450 mg.

### Pacienti s poruchou funkce ledvin

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

### Pacienti s poruchou funkce jater

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

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

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

Studie reprodukční a vývojové toxicity u hlodavců a králíků neprokázaly teratogenní účinky, ale bylo pozorováno snížení hmotnosti plodu a opožděná osifikace skeletu při vystavení nižším nebo stejným dávkám očekávaným u klinické expozice. Vyšší expoziční hladiny nemohly být testovány na zvířatech vzhledem k maternální toxicitě, teratogenní potenciál lamotriginu nebyl určen pro dávky vyšší, než odpovídají klinické expozici.

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

U mladých potkanů byl pozorován vliv na učení v Bielově testu bludiště, mírné zpoždění v oddělení žaludu od předkožky, vliv na průchodnost vaginy a snížení postnatálního tělesného hmotnostního přírůstku u F1 zvířat při expozici nižší než u terapeutických expozic u dospělých lidí, na základě plochy povrchu těla.

V experimentálních studiích na zvířatech nebylo pozorováno zhoršení fertility způsobené lamotriginem. Lamotrigin snížil u potkanů hladiny kyseliny listové u plodu. Nedostatek kyseliny listové je pravděpodobně spojen se zvýšeným rizikem výskytu vrozených malformací u zvířat i u lidí.

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

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

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Monohydrát laktosy  
Mikrokrytalická celulóza  
Sodná sůl karboxymethylškrobu  
Povidon 40  
Žlutý oxid železitý (E 172)  
Magnesium-stearát  
Mastek  
Kolloidní bezvodý oxid křemičitý

### **6.2 Inkompatibility**

Neuplatňuje se.

### **6.3 Doba použitelnosti**

3 roky.

### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

*Plexxo 50 mg:*

Neuchovávejte při teplotě nad 25 °C.

*Plexxo 100 mg:*

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

*Plexxo 50 mg/Plexxo 100 mg:*

PVC/Al blistr, krabička

Balení obsahující 3 blistry po 10 tabletách

Balení obsahující 5 blistrů po 10 tabletách

Balení obsahující 6 blistrů po 10 tabletách

Balení obsahující 9 blistrů po 10 tabletách

Balení obsahující 10 blistrů po 10 tabletách

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku**

Žádné zvláštní požadavky.

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

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

Desitin Arzneimittel GmbH

Weg beim Jäger 214

22335 Hamburg

Německo

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

*Plexxo 50 mg:* 21/058/04-C

*Plexxo 100 mg:* 21/059/04-C

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

Datum první registrace: 31. 3. 2004

Datum posledního prodloužení: 30. 11. 2011

**10. DATUM REVIZE TEXTU**

20. 2. 2026