

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lamotrin 2 mg dreifitöflur.
Lamotrin 5 mg dreifitöflur.
Lamotrin 25 mg dreifitöflur.
Lamotrin 50 mg dreifitöflur.
Lamotrin 100 mg dreifitöflur.
Lamotrin 200 mg dreifitöflur.

2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

Hver Lamotrin 2 mg dreifitafla inniheldur 2 mg lamótrigín.
Hver Lamotrin 5 mg dreifitafla inniheldur 5 mg lamótrigín.
Hver Lamotrin 25 mg dreifitafla inniheldur 25 mg lamótrigín.
Hver Lamotrin 50 mg dreifitafla inniheldur 50 mg lamótrigín.
Hver Lamotrin 100 mg dreifitafla inniheldur 100 mg lamótrigín.
Hver Lamotrin 200 mg dreifitafla inniheldur 200 mg lamótrigín.

Hjálparefni: Lyfið inniheldur fenýlalanín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Dreifitafla.

Lamotrin 2 mg dreifitöflur
Kringlóttar, flatar, hvítar eða næstum hvítar töflur, með upphleyptu "2".
Lamotrin 5 mg dreifitöflur
Hylkislaga, tvíkúptar, hvítar eða næstum hvítar töflur með upphleyptu "5".
Lamotrin 25 mg dreifitöflur
Kringlóttar, flatar, hvítar eða næstum hvítar töflur, með upphleyptu "25".
Lamotrin 50 mg dreifitöflur
Kringlóttar, flatar, hvítar eða næstum hvítar töflur, með upphleyptu "50".
Lamotrin 100 mg dreifitöflur
Kringlóttar, flatar, hvítar eða næstum hvítar töflur, með upphleyptu "100".
Lamotrin 200 mg dreifitöflur
Kringlóttar, flatar, hvítar eða næstum hvítar töflur, með upphleyptu "200".

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Fullorðnir og unglingar, 13 ára og eldri

- Samhliða öðrum lyfjum eða eitt sér til meðferðar við hlutaflogum og alflogum, þ. á m. krampaflogum (tonic-clonic).
- Flog tengd Lennox-Gastaut-heilkenni. Lamotrin er gefið sem viðbótarmeðferð en getur verið fyrsta flogaveikilyfið sem byrjað er á við Lennox-Gastaut-heilkenni.

Börn á aldrinum 2 til 12 ára

- Samhliða öðrum lyfjum til meðferðar á hlutaflogum og alflogum, þ. á m. krampaflogum og flogum tengdum Lennox-Gastaut-heilkenni.
- Eitt sér til meðferðar á dæmigerðum störflogum (absence).

Geðhvarfasjúkdómur

Fullorðnir, 18 ára og eldri

- Til að fyrirbyggja þunglyndislotur hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm, sem einkum upplifa þunglyndislotur. (sjá kafla 5.1).

Lamotrin er ekki ætlað til bráðameðferðar á geðhæðar- eða þunglyndisköstum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Lamotrin dreifitöflur má tyggja, leysa í örliðu vatni (a.m.k. nægilega miklu til að það fljóti yfir þær) eða gleypa í heilu lagi með örliðu vatni.

Ef áætlaður skammtur af lamótrigíni (t.d. fyrir börn með flogaveiki eða sjúklinga með skerta lifrarstarfsemi) samsvarar ekki heilum töflum skal skammturinn sem gefinn er miðaður við lægri töluna af heilum töflum.

Meðferð hafin að nýju

Læknar skulu meta þörfina á aðlögun skammta að viðhaldsskammti, þegar meðferð með lamótrigíni er hafin að nýju hjá sjúklingum sem hætt hafa að taka Lamotrin af einhverjum ástæðum, þar sem hættan á alvarlegum útbrotum tengist háum upphafsskömmtum og hraðari hækkun skammta en ráðlagt er fyrir lamótrigín (sjá kafla 4.4). Því lengra sem líður frá síðasta skammti þeim mun meiri ástæða er til að íhuga aðlögun skammta að viðhaldsskammti. Ef tíminn frá því að töku lamótrigíns var hætt er lengri en fimm helmingunartímar (sjá kafla 5.2) skal almennt fylgja viðeigandi meðferðaráætlun fyrir Lamotrin til að ná viðhaldsskammti.

Ráðlagt er að meðferð með Lamotrin sé ekki hafin að nýju hjá sjúklingum sem hætt hafa töku lyfsins vegna útbrotu í tengslum við fyrri meðferð með lamótrigíni, nema að hugsanlegur ávinningur vegi greinilega þyngra en áhættan.

Flogaveiki

Ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsskammtar fyrir fullorðna og unglínga, 13 ára og eldri (tafla 1) og fyrir börn á aldrinum 2 til 12 ára (tafla 2) eru gefin upp hér á eftir. Vegna hættu á útbrotum skal ekki fara fram úr ráðlögðum upphafsskammti og ekki auka skammtinn hraðar en ráðlagt er (sjá kafla 4.4).

Þegar hætt er að nota önnur flogaveikilyf samhliða, eða þegar öðrum flogaveikilyfjum/lyfjum er bætt við meðferð sem inniheldur lamótrigín, skal hafa í huga hvaða áhrif þetta getur haft á lyfjahvörf lamótrigíns (sjá kafla 4.5).

Tafla 1: Fullorðnir og unglingar, 13 ára og eldri – ráðlögð meðferðaráætlun vegna flogaveiki

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Venjulegur viðhaldsskammtur
Lyfið notað eitt sér:	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 – 200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 50 - 100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð Hjá sumum sjúklingum hefur þurft 500 mg/dag til að ná fullnægjandi svörun
Viðbótarmeðferð MEÐ valpróati (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með valpróati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	12,5 mg/dag (gefin sem 25 mg annan hvern dag)	25 mg/dag (einu sinni á dag)	100 – 200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 25 - 50 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
Viðbótarmeðferð ÁN valpróats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota án valpróats en með: fenýtóini karbamazepíni fenobarbitóni prímídóni rífampísíni lópínavíri/rítónavíri	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	200 – 400 mg/dag (tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð Hjá sumum sjúklingum hefur þurft 700 mg/dag til að ná fullnægjandi svörun
Viðbótarmeðferð ÁN valpróats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 – 200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 50 - 100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), er ráðlagt að fylgja meðferðaráætluninni sem miðast við samhliða notkun valpróats.			

Tafla 2: Börn á aldrinum 2 til 12 ára – ráðlögð meðferðaráætlun við flogaveiki (heildardagsskammtur í mg/kg líkamspunga/dag)

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Venjulegur viðhaldsskammtur
Eitt sér við dæmigerðum störuflögum:	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	0,6 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	1 – 10 mg/kg/dag, sumir sjúklingar hafa þó þurft hærri skammta (allt að 15 mg/kg/dag) til að ná fullnægjandi svörun (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,6 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
Viðbótarmeðferð MEÐ valpróati (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með valpróati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	0,15 mg/kg/dag* (einu sinni á dag)	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag)	1 – 5 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,3 mg/kg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 200 mg/dag
Viðbótarmeðferð ÁN valpróats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota án valpróats en með: fenýtóini karbamazepíni fenobarbitóni prímídóni rífampisíni lópínavíri/rítónavíri	0,6 mg/kg/dag (tveir aðskildir skammtar)	1.2 mg/kg/dag (tveir aðskildir skammtar)	5 – 15 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 1,2 mg/kg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 400 mg/dag
Viðbótarmeðferð ÁN valpróats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	0,6 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	1 – 10 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,6 mg/kg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 200 mg/dag
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valpróats.			

2 mg dreifitöflur – þar sem þetta er lægsti styrkurinn á markaði:

* Ef útreiknaður dagsskammtur fyrir sjúklinga á valpróati er 1 mg eða meira, en þó undir 2 mg, má taka Lamotrin 2 mg dreifitöflur annan hvern dag fyrstu tvær vikurnar. Ef útreiknaður skammtur hjá sjúklingum á valpróati er undir 1 mg skal ekki gefa Lamotrin.

5 mg dreifitöflur – þar sem 2 mg dreifitöflur eru ekki markaðssettar og 5 mg dreifitöflur eru lægsti styrkurinn á markaði:

* Ef útreiknaður dagsskammtur fyrir sjúklinga á valpróati er 2,5 mg eða meira, en þó undir 5 mg, má taka Lamotrin 5 mg dreifitöflur annan hvern dag fyrstu tvær vikurnar. Ef útreiknaður skammtur hjá sjúklingum á valpróati er undir 2,5 mg skal ekki gefa Lamotrin.

Til að tryggja að lækningaskammti sé viðhaldið verður að fylgjast með þyngd barns og endurskoða skammtinn samhliða breytingum á þyngd. Gera má ráð fyrir að sjúklingar á aldrinum 2 til 6 ára þurfi viðhaldsskammta sem eru í hærri kantinum á ráðlögðu skammtabili.

Ef stjórn næst á flogaveikinni með viðbótarmeðferð má hugsanlega hætta notkun lyfja sem notuð eru samhliða og halda áfram með Lamotrin eitt sér.

5 mg dreifitöflur – þar sem 2 mg dreifitöflur eru ekki markaðssettar og 5 mg dreifitöflur eru lægsti styrkurinn á markaði:

Það skal áréttað að hjá börnum undir 17 kg að þyngd er ekki hægt að hefja meðferð með lamótrigíni á réttan hátt, samkvæmt ráðlögðum skammtaleiðbeiningum, með Lamotrin 5 mg dreifi-/tuggutöflum sem nú eru fáanlegar.

Börn yngri en 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi lamótrigíns í viðbótarmeðferð við hlutflogum, hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 2 ára (sjá kafla 4.4). Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 1 mánaða. Því er ekki mælt með notkun Lamotrin hjá börnum yngri en 2 ára. Ef, byggt á klínískri nauðsyn, ákvörðun um meðferð er þrátt fyrir það tekin, er vísað í kafla 4.4, 5.1 og 5.2.

Geðhvarfasjúkdómur

Ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsskammtar fyrir fullorðna, 18 ára og eldri, eru gefin upp í töflunum hér á eftir. Áætlunin gerir ráð fyrir því að lamótrigínskammturinn sé aukinn yfir sex vikur, að viðhaldsskammti sem nægir til að halda jafnvægi (sjá töflu 3), en eftir það má hætta meðferð með öðrum geðlyfjum og/eða flogaveikilyfjum ef klínískar aðstæður leyfa (sjá töflu 4). Skammtaaðlögun eftir að öðrum geðlyfjum og/eða flogaveikilyfjum er bætt við, er einnig gefin upp hér á eftir (sjá töflu 5). Vegna hættu á útbrotum skal ekki fara fram úr ráðlögðum upphafsskammti og ekki auka skammtinn hraðar en ráðlagt er (sjá kafla 4.4).

Tafla 3: Fullorðnir, 18 ára og eldri – ráðlögð aukning skammta að daglegum viðhaldsskammti, sem veitir fullnægjandi verkun, í meðferð við geðhvarfasjúkdómi

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Vika 5	Áætlaður viðhaldsskammtur við jafnvægi (Vika 6)*
Meðferð með lamótrigíni einu sér EÐA viðbótarmeðferð ÁN valpróats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota samhliða öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	100 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	200 mg/dag – venjulegur viðhaldsskammtur til að ná fullnægjandi verkun (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Skammtar á bilinu 100 - 400 mg/dag notaðir í klínískum rannsóknum
Viðbótarmeðferð MEÐ valpróati (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5):				
Þessa meðferðaráætlun skal nota með valpróati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	12,5 mg/dag (gefin sem 25 mg annan hvern dag)	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	100 mg/dag – venjulegur viðhaldsskammtur til að ná fullnægjandi verkun (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Hámarksskammtur er 200 mg/dag, háð klínískri svörun
Viðbótarmeðferð ÁN valpróats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):				
Þessa meðferðaráætlun skal nota án valpróats en með: fenýtóni karbamazepíni fenobarbitóni prímídóni rífampisíni lópínávíri/rítónávíri	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	200 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	300 mg/dag í viku 6, ef nauðsynlegt aukið í venjulegan viðhaldsskammt, 400 mg/dag í viku 7, til að ná fullnægjandi svörun (tveir aðskildir skammtar)
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valpróats.				

* Áætlaður viðhaldsskammtur sem gefur jafnvægi er breytilegur og miðast við klíníska svörun

Tafla 4: Fullorðnir, 18 ára og eldri – viðhaldsskammtur alls á dag, sem gefur jafnvægi, eftir að samhliða lyfjameðferð hefur verið hætt í meðferð við geðhvarfasjúkdómi

Þegar daglegum viðhaldsskammti, sem gefur jafnvægi, hefur verið náð má hætta notkun annarra lyfja eins og sýnt er hér að neðan.

Meðferðaráætlun	Núverandi skammtur af lamótrigíni sem gefur jafnvægi (áður en annarri meðferð er hætt)	Vika 1 (þegar byrjað er að draga úr annarri lyfjanotkun)	Vika 2	Frá og með viku 3*
Meðferð með valpróati hætt (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamótrigíni:				
Þegar meðferð með valpróati er hætt skal tvöfalda skammtinn sem gefur jafnvægi, þó ekki um meira en 100 mg/viku	100 mg/dag	200 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (200 mg/dag) (tveir aðskildir skammtar)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (400 mg/dag)
Meðferð hætt með lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamótrigíni:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar hætt er að nota eftirfarandi: fenýtóín karbamazepín fenobarbitón prímídón rífampisín lópínavír/rítónavír	400 mg/dag	400 mg/dag	300 mg/dag	200 mg/dag
	300 mg/dag	300 mg/dag	225 mg/dag	150 mg/dag
	200 mg/dag	200 mg/dag	150 mg/dag	100 mg/dag
Meðferð hætt með lyfjum sem HVORKI hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar meðferð er hætt með lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	Viðhaldið þeim skammti sem fékkst eftir skammtahækkun (200 mg/dag; tveir aðskildir skammtar) (skammtabil 100 - 400 mg/dag)			
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valpróats.				

* Skammtinn má auka í 400 mg/dag, eftir þörfum

Tafla 5: Fullorðnir, 18 ára og eldri – aðlögun daglegra lamótrigínskammta þegar öðru lyfi er bætt við í meðferð við geðhvarfasjúkdómi

Ekki er komin klínísk reynsla á aðlögun daglegra lamótrigínskammta þegar öðrum lyfjum er bætt við. Byggt á rannsóknum á milliverkunum við önnur lyf er hins vegar hægt að veita eftirfarandi ráðleggingar:

Meðferðaráætlun	Núverandi skammtur af lamótrigíni sem gefur jafnvægi (áður en öðru lyfi er bætt við)	Vika 1 (þegar byrjað er að nota nýtt lyf)	Vika 2	Frá og með viku 3
Valpróati bætt við (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5), háð upphafsskammti lamótrigíns:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar valpróati er bætt við, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	200 mg/dag	100 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (100 mg/dag)	
	300 mg/dag	150 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (150 mg/dag)	
	400 mg/dag	200 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (200 mg/dag)	
Lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns bætt við hjá sjúklingum sem EKKI taka valpróat (sjá kafla 4.5), háð upphafsskammti lamótrigíns:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar eftirfarandi er bætt við, án valpróats: fenýtóíni karbamazepíni fenobarbitóni prímídóni rífampísíni lópínávíri/rítónavíri	200 mg/dag	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag
	150 mg/dag	150 mg/dag	225 mg/dag	300 mg/dag
	100 mg/dag	100 mg/dag	150 mg/dag	200 mg/dag
Meðferð með lyfjum sem HVORKI hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns bætt við (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar meðferð er með lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns er bætt við	Viðhaldið þeim skammti sem fékkst eftir skammtahækkun (200 mg/dag; skammtabil 100-400 mg/dag)			
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valpróats.				

Meðferð með Lamotrin hætt hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm

Í klínískum rannsóknum sást engin aukning á tíðni, alvarleika eða gerð aukaverkana eftir að meðferð með lamótrigíni var hætt skyndilega, í samanburði við lyfleysu. Því geta sjúklingar hætt á Lamotrin án þess að minnka skammtinn smám saman.

Börn og unglíngar yngri en 18 ára

Vegna skorts á upplýsingum um öryggi og verkun er ekki mælt með notkun Lamotrin hjá börnum yngri en 18 ára (sjá kafla 4.4).

Almennar skammtaráðleggingar hjá sérstökum sjúklingahópum

Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf

Samsett meðferð með etínýlestradíóli/levónorgestreli (30 µg/150 µg) hefur reynst auka úthreinsun lamótrigíns allt að því tvöfalt, sem leiðir til lækkunar á þéttni lamótrigíns. Eftir skammtaaðlögun getur þurft hærri viðhaldsskammta af lamótrigíni (allt að því tvöfalt hærri) til að ná hámarkssvörun. Í þeirri viku sem pillan er ekki tekin hefur orðið tvöföldun á lamótrigínþéttni. Ekki er hægt að útiloka skammtaháðar aukaverkanir. Vegna þessa skal íhuga að nota getnaðavörn þar sem ekki er pillufrí vika sem fyrsta val (til dæmis samfellda hormónagetnaðarvörn eða getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja hafin hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og taka EKKI lyf sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns

Í flestum tilvikum þarf allt að því að tvöfalda viðhaldsskammtinn (sjá kafla 4.4 og 4.5). Mælt er með því að frá þeim tíma sem farið er að nota hormónagetnaðarvarnarlyfið sé lamótrigínskammturinn aukinn um 50 til 100 mg/dag í hverri viku, í samræmi við klíniska svörun. Skammturinn skal ekki aukinn hraðar nema að slíkt sé æskilegt út frá klínískri svörun. Íhuga má mælingar á sermisþéttni lamótrigíns, fyrir og eftir að notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hafin, til staðfestingar á því að upphaflegum styrk lamótrigíns sé viðhaldið. Ef nauðsynlegt er skal skammturinn aðlagður. Hjá konum á hormónagetnaðarvarnarlyfjum, þar sem gert er hlé á meðferð í eina viku (pillufrí vika), skal fara fram mæling á lamótrigínþéttni í viku 3 af virkri meðferð, þ.e. á dögum 15 til 21 í pilluhringnum. Vegna þessa skal íhuga að nota getnaðavörn þar sem ekki er pillufrí vika sem fyrsta val (til dæmis samfellda hormónagetnaðarvörn eða getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón; sjá kafla 4.4 og 4.5).

Notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja hætt hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og taka EKKI lyf sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns.

Í flestum tilvikum þarf að minnka viðhaldsskammtinn um allt að 50% (sjá kafla 4.4 og 4.5). Mælt er með að daglegur lamótrigínskammtur sé minnkaður smám saman um 50-100 mg í hverri viku (þó ekki hraðar en um 25% af heildardagsskammti í hverri viku) yfir 3 vikur, nema að klínísk svörun krefjist annars.

Íhuga má mælingar á sermisþéttni lamótrigíns, fyrir og eftir að notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt, til staðfestingar á því að upphaflegum styrk lamótrigíns sé viðhaldið. Hjá konum sem óska þess að hætta töku hormónagetnaðarvarnarlyfja, þar sem gert er hlé á meðferð í eina viku (pillufrí vika), skal fara fram mæling á lamótrigínþéttni í viku 3 af virkri meðferð, þ.e. á dögum 15 til 21 í pilluhringnum.

Ekki ætti að taka sýni, til mats á lamótrigínþéttni eftir að notkun pillunnar er endanlega hætt, í fyrstu vikunni eftir að hætt er á pillunni.

Notkun lamótrigíns hafin hjá sjúklingum sem þegar taka hormónagetnaðarvarnarlyf

Við skammtahækkun skal fylgja venjulegum skammtaleiðbeiningum sem lýst er í töflunum hér á undan.

Upphaf og lok notkunar hormónagetnaðarvarnarlyfja hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og TAKA lyf sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns

Ekki er víst að þörf sé á aðlögun skammta.

Notkun samhliða atazanavíri/rítónavíri

Ekki ætti að vera þörf á breytingum á ráðlagðri skammtaaukningu fyrir lamótrigín þegar lamótrigíni er bætt við meðferð með atazanavíri/rítónavíri sem sjúklingur er þegar á.

Hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og taka ekki lyf sem örva glúkúróníðtengingu getur verið þörf á að stækka lamótrigínskammtinn ef atazanavíri/rítónavíri er bætt við, eða minnka hann ef hætt er að nota atazanavír/rítónavír.

Gera skal mælingar á lamótrigíni í plasma áður en notkun atazanavírs/rítónavírs er hafin eða henni hætt og í 2 vikur á eftir, til að sjá hvort aðlaga þurfi skammta lamótrigíns (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða lópínáviri/rítónáviri

Ekki ætti að vera þörf á breytingum á ráðlagðri skammtaaukningu fyrir lamótrigín þegar lamótrigíni er bætt við meðferð með lópínáviri/rítónáviri sem sjúklingur er þegar á.

Hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og taka ekki lyf sem örva glúkúróníðtengingu getur verið þörf á að stækka lamótrigínskammtinn ef lópínáviri/rítónáviri er bætt við, eða minnka hann ef hætt er að nota lópínáviri/rítónáviri.

Gera skal mælingar á lamótrigíni í plasma áður en notkun lópínávirs/rítónávirs er hafin eða henni hætt og í 2 vikur á eftir, til að sjá hvort aðlaga þurfi skammta lamótrigíns (sjá kafla 4.5).

Aldraðir (eldri en 65 ára)

Ekki er þörf á aðlögun skammta frá ráðlagðri áætlun. Ekki er marktækur munur á lyfjahvörfum lamótrigíns hjá þessum aldurshópi í samanburði við aðra aldurshópa fullorðinna (sjá kafla 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þega Lamotrin er gefið sjúklingum með nýrnabilun. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi skulu upphafsskammtar lamótrigíns ákvarðaðir með tilliti til annarra lyfja sem sjúklingurinn tekur; minni viðhaldsskammtar gætu gefið fullnægjandi verkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

Almennt skulu upphafsskammtar, stigvaxandi skammtar og viðhaldsskammtar minnkaðir u.þ.b. um 50% hjá sjúklingum með miðlungsmikla (Child-Pugh-stig B) skerðingu á lifrarstarfsemi og um 75% við verulega skerðingu (Child-Pugh-stig C) skerðingu. Stigvaxandi skammtar og viðhaldsskammtar skulu aðlagaðir í samræmi við klínísku svörun (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Húðútbrot

Greint hefur verið frá aukaverkunum í húð sem yfirleitt hafa komið fram innan 8 vikna eftir að meðferð með lamótrigíni er hafin. Í flestum tilvikum eru útbrotin væg og ganga sjálfkrafa yfir, hins vegar hefur einnig verið greint frá alvarlegum útbrotum sem leitt hafa til sjúkrahúsinnlagnar og þess að hætta varð meðferð með lamótrigíni. Þetta hafa m.a. verið útbrot sem geta verið lífshættuleg, svo sem Stevens-Johnson-heilkenni og drep í húðþekju (sjá kafla 4.8).

Í rannsóknum þar sem gefnir eru ráðlagðir skammtar af lamótrigíni er tíðni alvarlegra húðútbrotu u.þ.b. 1 af 500 hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Í um það bil helmingi tilvika hefur verið um Stevens-Johnson-heilkenni að ræða (1 af 1.000). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm er tíðni alvarlegra útbrotu um það bil 1 af 1.000.

Hættan á alvarlegum húðútbrotum hjá börnum er meiri en hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi niðurstöður úr fjölda rannsókna benda til þess að tíðni útbrotu, sem tengjast sjúkrahúsinnlögn hjá flogaveikum börnum, sé 1 af 300 til 1 af 100.

Hjá börnum geta fyrstu einkenni um útbrot verið talin einkenni sýkingar, en lækna skulu hafa í huga að hugsanlega getur verið um viðbrögð við lamótrigínmeðferð að ræða hjá börnum sem fá einkenni um útbrot og hita á fyrstu átta vikum meðferðar.

Að auki virðist hættan á útbrotum almennt tengjast sterklega:

- stórum upphafsskömmtum af lamótrigíni og því að skammtar eru auknir hraðar er ráðlagt er í lamótrigínmeðferð (sjá kafla 4.2)

- samhliða notkun valpróats (sjá kafla 4.2).

Einnig skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með sögu um ofnæmi eða útbrot eftir notkun annarra flogaveikilyfja, þar sem tíðni útbrot sem ekki reyndust alvarleg, eftir meðferð með lamótrigíni, var um það bil þrisvar sinnum hærrí hjá þessum sjúklingum en þeim sem ekki höfðu slíka sögu.

Alla sjúklinga (börn og fullorðna) sem fá útbrot skal meta án tafar og meðferð með Lamotrin hætt strax nema útbrotin séu greinilega ekki tengd lamótrigínmeðferð. Ráðlagt er að meðferð með Lamotrin sé ekki hafin aftur hjá sjúklingum sem hætt hafa töku lyfsins vegna útbrot í tengslum við fyrri meðferð með lamótrigíni, nema hugsanlegur ávinningur vegi greinilega þyngra en áhættan.

Útbrot hafa einnig verið skráð sem hluti af ofnæmisheilkenni, sem kemur fram á mismunandi hátt með almennum einkennum, svo sem hita, eitlastækkun, andlitsþjúgi og breytingum á blóði og lifur (sjá kafla 4.8). Þetta heilkenni getur haft misalvarlegar klínískar afleiðingar og getur, í mjög sjaldgæfum tilvikum, leitt til blóðstorkusóttar og fjöllíffærabilunar. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að fyrstu einkennum um ofnæmi (t.d. hiti, eitlastækkun) geta verið til staðar jafnvel þótt útbrot séu ekki greinileg. Ef slík einkennum eru til staðar skal meta sjúklinginn án tafar og stöðva meðferð með Lamotrin ef ekki er hægt að staðfesta aðrar orsakir fyrir einkennunum.

Klínísk afturför og sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun lamótrigíns.

Því skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. einkenna um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun og viðeigandi meðferð íhuguð. Sjúklingum (og umönnunaraðilum sjúklinga) skal ráðlagt að leita ráða hjá lækni ef fram koma einkennum um sjálfsvígshugsanir eða sjálfsvígshögðun.

Hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm geta einkennum þunglyndis versnað og/eða fram komið sjálfsvígshugsanir/-högðun, hvort sem þeir taka lyf, þ.m.t. Lamotrin, gegn geðhvarfasjúkdómi eða ekki.

Því skal fylgjast náið með sjúklingum varðandi klíníska afturför (þ.m.t. framkomu nýrra einkenna) og sjálfsvígshugsanir/-högðun, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtastærðum er breytt. Akveðnir sjúklingar, svo sem þeir sem eru með sögu um sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir, ungir fullorðnir og sjúklingar með verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin, gætu verið í meiri hættu hvað varðar sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir og skulu vera undir nánú eftirliti meðan á meðferð stendur.

Íhuga ætti að breyta meðferðaráætluninni, jafnvel að hætta lyfjameðferðinni, hjá sjúklingum sem finnst sjúkdómurinn versna (þ.m.t. ef fram koma ný einkennum) og/eða upplifa sjálfsvígshugmyndir/sjálfsvígshögðun, sérstaklega ef þessi einkennum eru veruleg, koma skyndilega fram eða voru ekki hluti af einkennum sjúklingsins fyrir.

Hormónagetnaðarvarnarlyf

Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á virkni lamótrigíns

Samsett meðferð með etínýlestradíóli/levónorgestrelí (30 µg/150 µg) hefur reynst auka úthreinsun lamótrigíns allt að því tvöfalt, sem leiðir til lækkunar á þéttni lamótrigíns (sjá kafla 4.5).

Lækkun á þéttni lamótrigíns hefur tengst skertri flogastjórnun. Eftir skammtaaðlögun þarf í flestum tilvikum hærrí viðhaldsskammta af lamótrigíni (allt að því tvöfalt hærrí) til að ná hámarkssvörum. Þegar notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt getur úthreinsun lamótrigíns minnkað um helming.

Hækkun á þéttni lamótrigíns gæti leitt til skammtaháðra aukaverkana. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til þessa.

Hjá konum sem þegar taka lyf sem örva glúkúróníðtenginu lamótrigíns og taka hormónagetnaðarvarnarlyf þar sem hlé er gert á virkri meðferð í eina viku (t.d. „pillufrí vika“) verður stigvaxandi, tímabundin hækkun á þéttni lamótrigíns meðan á hléinu stendur (sjá kafla 4.2). Breytingar af þessari stærðargráðu á lamótrigínþéttni gætu leitt til aukaverkana. Vegna þessa skal íhuga að nota getnaðavörn þar sem ekki er pillufrí vika, sem fyrsta val (til dæmis samfellda hormónagetnaðarvörn eða getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón).

Milliverkanir lamótrigíns við önnur getnaðarvarnarlyf til inntöku eða hormónauppbótarmeðferð hafa ekki verið rannsakaðar þótt hugsanlegt sé að slík meðferð hafi sambærileg áhrif á lyfjahvarfafræðileg gildi lamótrigíns.

Áhrif lamótrigíns á virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja

Rannsókn á milliverkunum hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur sýnt að þegar lamótrigín er gefið samhliða hormónagetnaðarvarnarvarnarlyfi (samsettri meðferð með etínýlestradíóli/levónorgestrel) verður væg aukning á úthreinsun levónorgestrels og breytingar á FSH og LH í sermi (sjá kafla 4.5). Áhrif þessara breytinga á egglos eru ekki þekkt. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að þessar breytingar valdi því að virkni getnaðarvarnarinnar sé lakari hjá sumum sjúklingum sem taka hormónagetnaðarvarnarlyf samhliða lamótrigíni. Því skal brýnt fyrir sjúklingum að greina strax frá breytingum sem verða á tíðablæðingum, þ.e. ef fram koma milliblæðingar.

Díhýdrófólat-redúktasi

Lamótrigín hefur væg hamlandi áhrif á díhýdrófólínsýru-redúktasa og er því hugsanlegt að truflanir verði á umbrotsferli fólats þegar um langvarandi meðferð er að ræða (sjá kafla 4.6). Við langtímagjöf hjá mönnum hafði lamótrigín samt sem áður ekki marktæk áhrif á þéttni hemóglóbíns, meðalfrumurými eða þéttni fólats í sermi eða rauðum blóðkornum í allt að 1 ár, eða þéttni fólats í rauðum blóðkornum í allt að 5 ár.

Nýrnabilun

Í rannsóknum á stökum skömmtum hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi varð ekki marktæk breyting á plasmáþéttni lamótrigíns. Hins vegar má búast við uppsöfnun glúkúróníðumbrotsefnisins og því skal gæta varúðar við meðferð sjúklunga með nýrnabilun.

Sjúklingar sem taka önnur lyf sem innihalda lamótrigín

Lamotrin skal ekki gefið sjúklingum sem þegar eru í meðferð með lyfi sem inniheldur lamótrigín, nema að höfðu samráði við lækni.

Hjálparefni í Lamotrin dreifitöflum

Lyfið inniheldur fenýlalanín. Getur verið skaðlegt þeim sem eru með fenýlketónmigu.

Proski barna

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lamótrigíns á vöxt, kynþroska, vitsmunþroska, tilfinningaþroska og hegðunarþroska hjá börnum.

Varúðarráðstafanir tengdar flogaveiki

Eins og á við um önnur flogaveikilyf geta flog komið fram ef meðferð með Lamotrin er hætt skyndilega.

Svo framarlega sem ekki þarf að hætta meðferð skyndilega af öryggisástæðum (t.d. vegna útbrot), skal minnka skammtinn af Lamotrin smám saman á tveimur vikum.

Skráð eru tilvik þar sem alvarleg krampaflog þ. á m. síflog (status epilepticus) geta leitt til rákvöðvalýsu, fjöllíffærabilunar og blóðstorkusóttar, sem í sumum tilvikum hafa leitt til dauða. Svipuð tilvik hafa komið upp í tengslum við notkun lamótrigíns.

Klínískt marktæk versnun á tíðni floga, í stað bata, gæti sést. Hjá sjúklingum með fleiri en eina tegund floga skal meta ávinninginn af því að ná stjórn á einni tegund floga á móti hvers konar versnun á annarri flogategund.

Kippaflog (myoclonic) gætu versnað með lamótrigíni.

Niðurstöður benda til þess að svörun í samsetningu með ensímörvandi lyfjum sé minni en í samsetningum með flogaveikilyfjum sem örva ekki ensím. Ástæða þessa er ekki ljós.

Hjá börnum sem taka lamótrigín til meðferðar á dæmigerðum störuflögum er ekki víst að verkunin haldist hjá öllum sjúklingum.

Varúðarráðstafanir tengdar geðhvarfasjúkdómi

Börn og unglingar yngri en 18 ára

Meðferð með þunglyndislyfjum tengist aukinni hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshegðun hjá börnum og unglingum með alvarlegt þunglyndi og önnur geðræn vandamál.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

Sýnt hefur verið fram á að lamótrigín umbrotnar fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýltransferasa. Ekkert bendir til þess að lamótrigín valdi klínískt marktækri örvun eða hömlun á lifrarensínum sem taka þátt í oxun lyfja og ólíklegt er að milliverkanir verði milli lamótrigíns og lyfja sem umbrotin eru fyrir tilstilli cýtókróm P450-ensíma. Lamótrigín getur örvað eigið umbrot en áhrifin eru væg og ólíklegt að þau hafi marktækar klínískar afleiðingar.

Tafla 6: Áhrif annarra lyfja á glúkúróníðtengingu lamótrigíns

Lyf sem hindra marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	Lyf sem örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	Lyf sem hindra hvorki né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns
Valpróat	Fenýtóín	Oxkarbazepín
	Karbamazepín	Felbamat
	Fenobarbitón	Gabapentín
	Prímidón	Levetíracetam
	Rífampisín	Pregabalín
	Lópínavír/rítónavír*	Tópíramat
	Samsetning etínýlestradíóls/levónorgestrels**	Zonisamíð
	Atazanavír/rítónavír*	Lítíum
		Búprópíón
		Ólanzapín

*Sjá skammtaleiðbeiningar í kafla 4.2

** Önnur getnaðarvarnarlyf til inntöku og hormónauppbótarmeðferðir hafa ekki verið rannsökuð þótt hugsanlegt sé að slík meðferð hafi sambærileg áhrif á lyfjahvarfafræðileg gildi lamótrigíns (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Milliverkanir við flogaveikilyf

Valpróat, sem hemur glúkúróníðtengingu lamótrigíns, dregur úr umbroti lamótrigíns og tvöfaldar næstum meðalhelmingunartíma þess. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með valpróati, skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Ákveðin flogaveikilyf (s.s. fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbitón og prímídón), sem örva umbrotsensím lyfja í lifur, örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns og auka umbrot lamótrigíns. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með fenýtóíni, karbamazepíni, fenobarbitóni eða prímídóni, skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem taka karbamazepín hefur verið greint frá aukaverkunum á miðtaugakerfi, m.a. sundli, hreyfitruflunum, tvísýni, þokusýn og ógleði, eftir að meðferð með lamótrigíni er hafin. Þessar aukaverkanir ganga yfirleitt til baka þegar skammtur karbamazepíns er minnkaður. Svipuð áhrif komu fram í rannsókn á lamótrigíni og oxkarbazepíni hjá heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum, en minnkun skammta var ekki rannsökuð.

Skráð eru tilvik þar sem þéttni lamótrigíns hefur lækkað þegar lamótrigín var gefið samhliða oxkarbazepíni. Hins vegar, í framskyggnri rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfboðaliða sem notuðu 200 mg skammta af lamótrigíni og 1200 mg af oxkarbazepíni, breytti oxkarbazepín ekki umbrotum lamótrigíns og lamótrigín breytti ekki umbrotum oxkarbazepíns. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með oxkarbazepíni skal nota meðferðaráætlunina fyrir viðbótarmeðferð með lamótrigíni, án valpróats og án lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn meðal heilbrigðra sjálfboðaliða virtist gjöf felbamats (1200 mg tvisvar á dag) samhliða lamótrigíni (100 mg tvisvar á dag í 10 daga) ekki hafa nein klínísk mikilvæg áhrif á lyfjahvörf lamótrigíns.

Byggt á afturskyggnri greiningu á plasmagildum sjúklinga sem fengu lamótrigín, bæði með og án gabapentíns, virtist gabapentín ekki breyta úthreinsun lamótrigíns.

Lagt var mat á hugsanlegar milliverkanir milli levetíracetams og lamótrigíns með því að mæla sermisþéttni beggja lyfja meðan á klínískum rannsóknum með lyfleysu stóð. Niðurstöðurnar benda til þess að lamótrigín hafi ekki áhrif á lyfjahvörf levetíracetams og að levetíracetam hafi ekki áhrif á lyfjahvörf lamótrigíns.

Þéttni lamótrigíns við jafnvægi varð ekki fyrir áhrifum þegar pregabalín (200 mg þrisvar á dag) var gefið samhliða. Engar lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir eru milli lamótrigíns og pregabalíns.

Tópíramat hafði engin áhrif á plasmáþéttni lamótrigíns. Gjöf lamótrigíns leiddi til 15% aukningar á þéttni tópíramats.

Í rannsókn meðal sjúklinga með flogaveiki hafði gjöf zonisamíðs (200 til 400 mg/dag) samhliða lamótrigíni (150 til 500 mg/dag) í 35 daga, engin marktæk áhrif á lyfjahvörf lamótrigíns.

Þrátt fyrir að breytingar á plasmáþéttni annarra flogaveikilyfja hafi verið skráðar, benda samanburðarrannsóknir ekki til þess að lamótrigín hafi áhrif á plasmáþéttni flogaveikilyfja sem gefin eru samhliða því. Niðurstöður rannsókna *in vitro* sýna að lamótrigín ýtir ekki öðrum flogaveikilyfjum úr próteinbindistöðum.

Milliverkanir við önnur geðlyf

Hjá 20 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 2 g af vatnsfrú litíumglúkónati, tvisvar á dag í sex daga, breyttust lyfjahvörf litíums ekki við samhliða gjöf 100 mg/dag af lamótrigíni.

Endurteknir búprópíónskammtar, sem gefnir voru 12 einstaklingum til inntöku, höfðu engin tölfraðilega marktæk áhrif á lyfjahvörf stakra lamótrigínskammta og ollu aðeins vægri aukningu á AUC fyrir lamótrigínglúkúróníð.

Í rannsókn hjá fullorðnum, heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkuðu 15 mg af ólansapíni AUC fyrir lamótrigín að meðaltali um 24% og C_{max} um 20%. Almennt er ekki búist við að áhrif af þessari stærðargráðu hafi klínísku þýðingu. 200 mg af lamótrigíni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf ólansapíns.

Endurteknir skammtar til inntöku af lamótrigíni 400 mg, höfðu engin klínísk marktæk áhrif á lyfjahvörf staks skammts af 2 mg af risperidóni hjá 14 heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum. Eftir að 2 mg af risperidóni voru gefin samhliða lamótrigíni greindu 12 af 14 sjálfboðaliðum frá svefnhöfuga borið saman við 1 af 20 þegar risperidón var gefið eitt sér og engan þegar lamótrigín var gefið eitt sér.

Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að myndun meginumbrotsefnis lamótrigíns, 2-N-glúkúróníðs, var lítillega hindruð þegar amitriptýlín, búprópíón, klónasepam, halóperídól eða lórasedam voru höfð með. Þessar rannsóknir bentu einnig til þess að ólíklegt væri að klózapín, flúoxetín, fenelzín, risperidón, sertralín og trazodón hefðu hamlandi áhrif á umbrot lamótrigíns. Að auki bentu rannsóknir á umbroti búfúralóls, með notkun lifrarmíkrósóma úr mönnum, til þess að lamótrigín drægi ekki úr úthreinslun lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6.

Milliverkanir við hormónagetnaðarvarnarlyf

Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á lyfjahvörf lamótrigíns

Í rannsókn meðal 16 kvensjálfboðaliða ollu 30 míkrog etínýlestradíól/150 míkrog levónorgestrel, í samsettum getnaðarvarnartöflum til inntöku, u.þ.b. tvöföldun á úthreinsun lamótrigíns eftir inntöku, sem leiddi að meðaltali til 52% minnkunar á AUC og 39% lækkunar á C_{max} fyrir lamótrigín. Þéttni lamótrigíns í sermi hækkaði yfir vikutímabil af óvirkri meðferð (þ.m.t. pillufrí vika).

Í lok vikunnar sem meðferðarhléið stóð yfir var þéttin áður en skammtur var tekinn, að meðaltali tvöfalt hærra en þegar um samhliða meðferð var að ræða (sjá kafla 4.4). Ekki ætti að þurfa neina breytingu á leiðbeiningum um ráðlagða skammtaaukningu fyrir lamótrigín vegna notkunar hormónagetnaðarvarnarlyfja eingöngu, en í flestum tilvikum mun þurfa að hækka eða lækka viðhaldsskammta lamótrigíns þegar byrjað eða hætt er að nota hormónagetnaðarvarnarlyf (sjá kafla 4.2).

Áhrif lamótrigíns á lyfjahvörf hormónagetnaðarvarnarlyfja

Í rannsókn meðal 16 kvensjálfboðaliða hafði 300 mg skammtur af lamótrigíni við jafnvægi engin áhrif á lyfjahvörf etínýlestradíólþáttarins í samsettri getnaðarvarnarpillu til inntöku. Væg aukning greindist á úthreinsun levónorgestrelþáttarins, sem leiddi að meðaltali til 19% minnkunar á AUC og 12% lækkunar á C_{max} fyrir levónorgestrel. Mælingar á FSH, LH og estradíóli í sermi meðan á rannsókninni stóð, gáfu til kynna að hömlun á hormónastarfsemi í eggjastokkum hjá sumum konum var eitthvað lakari, þó að mælingar á prógesteróni í sermi sýndu engar hormónatengdar vísbendingar um egglos hjá neinni þessara 16 kvenna. Áhrif þessarar vægu aukningar á úthreinsun levónorgestrels og breytinganna á FSH og LH í sermi á egglos eru óþekkt (sjá kafla 4.4). Áhrif annarra skammta en 300 mg/dag af lamótrigíni hafa ekki verið rannsökuð og rannsóknir á öðrum hormónamedferðum fyrir konur hafa ekki verið gerðar.

Milliverkanir við önnur lyf

Í rannsókn meðal 10 karlsjálfboðaliða jók rífampisín úthreinsun lamótrigíns og stytta helmingunartíma lamótrigíns, vegna örvarunar á lifrarsímum sem sjá um í glúkúróníðtengingu lamótrigíns. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með rífampisíni samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn meðal heilbrigðra sjálfboðaliða u.þ.b. helmingaði lópínavír/rítónavír plasmabéttni lamótrigíns, líklega með því að örva glúkúróníðtengingu. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með lópínavíri/rítónavíri samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfboðaliða minnkaði atazanavír/rítónavír (300 mg/100 mg), gefið í 9 daga, AUC fyrir lamótrigín (stakur 100 mg skammtur) í plasma um 32% að meðaltali og C_{max} um 6%. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með atazanavíri/rítónavíri samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Áhætta tengd flogaveiklyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikimeðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikimeðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn.

Hættan á fæðingargöllum er tvisvar til þrisvar sinnum meiri hjá afkvæmum mæðra sem meðhöndlaðar eru með flogaveikilyfjum, í samanburði við u.þ.b. 3% tíðni sem almennt má búast við. Þeir gallar sem oftast hefur verið greint frá eru skarð í vör, gallar í hjarta-og æðakerfi og gallar í taugapípu. Meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi er tengd meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað og því skal alltaf nota meðferð með aðeins einu lyfi ef mögulegt er.

Áhætta tengd lamótrigíni

Meðganga

Eftir að lyfið kom á markað hafa verið skráðar upplýsingar úr nokkrum framskygnum meðgönguskrám um útkomu úr meðgöngu hjá yfir 2000 konum, sem útsettar voru fyrir lamótrigíni einu sér á fyrsta þriðjungi meðgöngu. Yfir heildina benda þessar niðurstöður ekki til markverðrar aukningar í hættu á alvarlegum vansköpunum, þótt enn séu niðurstöðurnar of takmarkaðar til að hægt sé að útiloka væga aukningu í hættu á skarði í munn. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitrunaráhrif á fósturþroska (sjá kafla 5.3).

Ef meðferð með lamótrigíni er talin nauðsynleg á meðgöngu er mælt með lágsta mögulega lækningaskammti.

Lamótrigín hefur væg hamlandi áhrif á tvíhýdrófólínsýru-redúktasa og gæti því fræðilega leitt til aukinnar hættu á fósturskaða með því að lækka styrk fólínsýru (sjá kafla 4.4). Íhuga má inntöku fólínsýru þegar meðganga er fyrirhuguð og snemma á meðgöngu. Lífeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu geta haft áhrif á þéttni lamótrigíns og/eða lækningalega verkun þess. Skráð eru tilvik þar sem þéttni lamótrigíns í plasma hefur lækkað á meðgöngu, sem gæti valdið skertri stjórn á flogum. Því skal fylgjast með þéttni lamótrigíns í sermi fyrir meðgöngu, meðan á meðgöngu stendur og eftir að henni lýkur, sem og stuttu eftir fæðingu. Ef nauðsynlegt er skal aðlaga skammtinn til að viðhalda sömu þéttni á lamótrigíni í sermi og var fyrir meðgöngu eða aðlaga í samræmi við klíníska svörun. Að auki skal fylgjast með skammtaháðum aukaverkunum eftir fæðingu.

Brjóstgjöf

Greint hefur verið frá því að lamótrigín berst í brjóstamjólk í mjög breytilegu magni, sem veldur því að heildarþéttni hjá ungbörnum getur orðið allt að 50% af þéttni hjá móður. Hjá sumum börnum á brjósti getur sermiþéttni lamótrigíns því náð því marki að lyfjafræðilegra áhrifa gæti. Hjá takmörkuðum fjölda ungbarna sem útsett voru fyrir lyfinu varð engra aukaverkana vart.

Vega skal væntanlegt gagn af brjóstgjöf á móti mögulegri hættu á aukaverkunum hjá barninu. Ef kona ákveður á hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lamótrigíni stendur skal fylgjast með barninum m.t.t. aukaverkana.

Frjósemi

Dýrarannsóknir leiddu ekki í ljós skerta frjósemi vegna lamótrigíns (sjá kafla 5.3).

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem svörun við öllum flogaveikilyfjum er einstaklingsbundin ættu sjúklingar sem taka Lamotrin við flogaveiki að ráðfæra sig við lækni um sérstök atriði varðandi akstur og flogaveiki.

Engar rannsóknir varðandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa verið gerðar. Tvær rannsóknir meðal sjálfboðaliða hafa sýnt að áhrif lamótrigíns á samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, augnhreyfingar, líkamsstjórn sem og einstaklingsbundin slævandi áhrif voru ekki frábrugðin þeim sem fram komu með lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á lamótrigíni hafa aukaverkanir á taugakerfi, svo sem sundl og tvísýni verið skráðar. Því ættu sjúklingar að athuga hvaða áhrif meðferð með Lamotrin hefur á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Kaflanum um aukaverkanir hefur verið skipt upp í sérstaka kafla fyrir flogaveiki og geðhvarfasjúkdóm, samkvæmt þeim upplýsingum sem nú eru fyrirbyggjandi. Engu að síður skulu báðir kaflarnir hafðir til upplýsinga þegar almennt öryggi lamótrigíns er metið.

Eftirfarandi hefðbundin skilgreining hefur verið notuð til flokkunar á aukaverkunum:- Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Innan hvers tíðniflokks eru algengustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Flogaveiki

Blóð og eitlar

Örsjaldan koma fyrir: Breytingar á blóðmynd, m.a. kyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, kyrningahrap.

Tíðni ekki þekkt: Eitlastækkun

Breytingar á blóðmynd og eitlastækkun gætu hugsanlega tengst ofnæmisheilkenni (sjá ónæmiskerfi**).

Ónæmiskerfi

Örsjaldan koma fyrir: Ofnæmisheilkenni** (þ.á m. einkenni eins og hiti, eitlastækkunir, andlitsbjúgur, breytt blóðmynd, truflanir í lifur, blóðstorkusótt og fjöllífærabílun).

** Útbrot hafa einnig verið skráð sem hluti af ofnæmisheilkenni, sem kemur fram með mismunandi almennum einkennum eins og hita, eitlastækkunum, andlitsbjúgi, breyttri blóðmynd og lifrartruflunum.

Þetta heilkenni getur haft misalvarlegar klínískar afleiðingar og getur, í mjög sjaldgæfum tilvikum, leitt til blóðstorkusóttar og fjöllífærabílnar. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að fyrstu einkenni um ofnæmi (t.d. hiti, eitlastækkunir) geta verið til staðar jafnvel þótt útbrot séu ekki greinileg. Ef slík einkenni eru til staðar skal meta sjúklinginn án tafar og hætta meðferð með Lamotrin ef ekki er hægt að staðfesta aðrar orsakir fyrir einkenninum.

Geðræn vandamál

Algengar: Árásargirni, pirringur.

Örsjaldan koma fyrir: Rugl, ofskynjanir, vöðvakippir.

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum á meðferð með lyfinu einu sér:

Mjög algengar: Höfuðverkur.

Algengar: Svefnhöfgi, sundl, skjálfti, svefnleysi.
Sjaldgæfar: Ósamhæfni í hreyfingum.
Mjög sjaldgæfar: Augntin.

Önnur klínísk reynsla:

Mjög algengar: Svefnhöfgi, ósamhæfni í hreyfingum, sundl, höfuðverkur.
Algengar: Augntin, skjálfti, svefnleysi.
Örsjaldan koma fyrir: Uppnám, ójafnvægi, hreyfitruflanir, versnun Parkinsons-sjúkdóms, utanstrýttueinkenni, fettubrettusýki, aukin tíðni floga.
Tíðni ekki þekkt: Heilahimnubólga án sýkingar.

Greint hefur verið frá því að lamótrigín geti valdið versnun Parkinsonseinkenna hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm og í einstökum tilvikum hafa utanstrýttueinkenni og fettubrettusýki verið skráð hjá sjúklingum sem ekki hafa verið með þessi einkenni áður.

Augu

Í klínískum rannsóknum á meðferð með lyfinu einu sér:
Sjaldgæfar: Tvísýni, þokusýn.

Önnur klínísk reynsla:

Mjög algengar: Tvísýni, þokusýn.
Mjög sjaldgæfar: Tárubólga.

Meltingarfæri

Í klínískum rannsóknum á meðferð með lyfinu einu sér:
Algengar: Ógleði, uppköst, niðurgangur.

Önnur klínísk reynsla:

Mjög algengar: Ógleði, uppköst.
Algengar: Niðurgangur.

Lifur og gall

Örsjaldan koma fyrir: Lifrabílun, skert lifrarstarfsemi, hækkuð gildi á lifrarprófum.

Skert lifrarstarfsemi tengist venjulega ofnæmisviðbrögðum en einstök tilvik hafa verið skráð án greinilegra einkenna um ofnæmi.

Húð og undirhúð

Mjög algengar: Húðútbrot.
Mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson-heilkenni.
Örsjaldan koma fyrir: Drep í húðþekju.
Tíðni ekki þekkt: Skalli.

Í tvíblindum klínískum rannsóknum á viðbótarmeðferð hjá fullorðnum, komu húðútbrot fram hjá allt að 10% sjúklinga sem tóku lamótrigín og hjá 5% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Húðútbrotin leiddu til þess að hætta þurfti lamótrigínmeðferð hjá 2% sjúklinga. Útbrotin, venjulega dröfnuörðuútbrot, koma venjulega fram innan 8 vikna frá upphafi meðferðar og hverfa þegar meðferð með Lamotrin er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, sem hugsanlega geta verið lífshættuleg, þ. á m. Stevens-Johnson-heilkenni og drep í húðþekju (Lyell's-heilkenni). Þó að flestir nái sér þegar lamótrigínmeðferð er hætt, er um mikla örmyndun að ræða hjá sumum og í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa orðið dauðsföll (sjá kafla 4.4).

Almennt virðist hættan á útbrotum sterklega tengjast:

- stórum upphafsskömmtum og hraðari hækkun skammta en ráðlagt er í lamótriginmeðferð (sjá kafla 4.2)
- samhliða notkun valpróats (sjá kafla 4.2).

Útbrot hafa einnig verið tilgreind sem hluti af ofnæmisviðbrögðum sem koma fram með mismunandi almennum einkennum (sjá Önæmiskerfi**).

Stoðkerfi, stoðvefur, bein

Örsjaldan koma fyrir: Viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Algengar: Preyta.

Geðhvarfasjúkdómur

Til þess að fá heildaryfirsýn yfir öryggi lamótrigíns skal einnig hafa í huga kaflann um aukaverkanir við flogaveikimeðferð.

Taugakerfi

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi:

Mjög algengar: Höfuðverkur.

Algengar: Órósemi, svefnhöfgi, sundl.

Meltingarfæri

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi:

Algengar: Munnþurrkur

Húð og undirhúð

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi:

Mjög algengar: Húðútbrot.

Mjög sjaldgæfar: Stevens-Johnson-heilkenni.

Þegar allar rannsóknir á notkun lamótrigíns við geðhvarfasjúkdómi (með og án samanburðarhópa) eru teknar með, komu húðútbrot fram hjá 12% sjúklinga á lamótrigíni. Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi, með samanburðarhópum, komu húðútbrot hins vegar fram hjá 8% sjúklinga sem tóku lamótrigín og hjá 6% sjúklinga sem tóku lyfleysu.

Stoðkerfi, stoðvefur, bein

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi:

Algengar: Liðverkir.

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað

Í klínískum rannsóknum á geðhvarfasjúkdómi:

Algengar: Verkir, bakverkir.

4.9 Ofskömmun

Einkenni

Greint hefur verið frá bráðri inntöku skammta sem hafa verið meira en 10 til 20 sinnum hærri en hæstu ráðlagðir skammtar. Ofskömmun hefur valdið einkennum eins og augntini, ósamhæfni í hreyfingum, skertri meðvitund og dáí.

Meðferð

Eigi ofskömmtnun sér stað, skal leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús og veita viðeigandi stuðningsmeðferð.

Ef við á skal nota meðferð sem beinist að því að draga úr frásogi (lyfjakol, hægðalyf eða magaskolon). Önnur meðferð skal vera í samræmi við klínískt ástand. Engin reynsla er af blóðskilun sem meðferð við ofskömmtnun. Hjá sex sjálfboðaliðum með nýrnabilun voru 20% lamótrigíns fjarlægð úr líkamanum meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N03AX09.

Verkunarháttur

Niðurstöður lyfjafræðilegra rannsókna benda til þess að lamótrigín sé notkunar- og spennuháður hemill á spennustýrð natríumgöng. Það hindrar viðvarandi, endurtekin taugaboð og hindrar losun glútamats (taugaboðefnisins sem gegnir lykilhlutverki við myndun flogakasta). Líklegt er að þessi áhrif stuðli að krampastillandi eiginleikum lamótrigíns.

Aftur á móti hefur verkunarhátturinn sem stuðlar að lækningalegri verkun lamótrigíns við geðhvarfasjúkdómi ekki verið staðfestur, þótt líklegt sé að víxlverkun við spennustýrð natríumgöng gegni þar mikilvægu hlutverki.

Lyfjafræðileg áhrif

Í rannsóknum sem gerðar voru til þess að meta áhrif lyfja á miðtaugakerfið, voru niðurstöðurnar sem fengust með notkun 240 mg skammta af lamótrigíni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ekki frábrugðnar þeim sem fengust með lyfleysu, á meðan bæði 1.000 mg af fenýtóíni og 10 mg af díazepamí skertu marktækt samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, trufluðu augnhreyfingar, ollu riðu og einstaklingsbundnum slævandi áhrifum.

Í annarri rannsókn þar sem gefnir voru stakir 600 mg skammtar af karbamasepíni til inntöku varð marktæk skerðing á samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, truflanir urðu á augnhreyfingum auk þess sem riða jókst og hjartsláttur varð hraðari. Hins vegar voru þær niðurstöður sem fengust þegar gefin voru 150 mg og 300 mg af lamótrigíni í engu frábrugðnar þeim sem fengust þegar um lyfleysu var að ræða.

Klínísk virkni og öryggi hjá börnum á aldrinum 1 til 24 mánaða

Virkni og öryggi viðbótarmeðferðar við hlutaflogum hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 24 mánaða hafa verið metin í lítilli, tvíblindri fráhrarfsrannsókn með samanburð við lyfleysu. Meðferð var hafin hjá 177 einstaklingum miðað við sambærilega skammtaaukningaráætlun og notuð er hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára. Lamótrigín 2 mg töflur eru lægsti fánlegi styrkurinn og því var staðlaða skammtaáætlunin í sumum tilvikum aðlöguð meðan á skammtaaukningunni stóð (t.d. með því að gefa 2 mg töflu annan hvern dag þegar útreiknaður skammtur var minni en 2 mg).

Þéttni í sermi var mæld í lok viku 2 í skammtaaukningarferlinu og skammturinn í framhaldinu annað hvort minnkaður eða ekki aukinn ef þéttinn fór yfir 0,41 µg/ml, sem er áætluð þéttni hjá fullorðnum á þessum tímamarki. Hjá sumum sjúklingum þurfti að minnka skammtinn um allt að 90% við lok viku 2.

Þrjátíu og átta sjúklingum sem svöruðu meðferðinni (> 40% lækun á tíðni floga) var slembiraðað á lyfleysu eða áframhaldandi lamótrigínmeðferð. Hlutfall sjúklinga þar sem meðferðin brást var 84% (16/19 einstaklingum) í lyfleysuhópnum og 58% (11/19 einstaklingum) í lamótrigínhópnum.

Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur: 26,3%, 95% öryggismörk -2.6% <> 50,2%, p=0,07.

Samtals 256 einstaklingar á aldrinum 1 til 24 mánaða hafa verið útsettir fyrir lamótriginí á skammtabilinu 1 til 15 mg/kg/dag í allt að 72 vikur. Öryggisferill lamótriginís hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 2 ára var svipaður og hjá eldri börnum nema að klínísk marktæk versnun á flogum (>=50%) var tilgreind oftari hjá börnum yngri en 2 ára (26%) borið saman við eldri börn (14%).

Klínísk virkni og öryggi í Lennox-Gastaut-heilkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um meðferð með lyfinu einu sér, við flogum í tengslum við Lennox-Gastaut-heilkenni.

Klínísk virkni við að fyrirbyggja geðhvarfalotu hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm

Virgni lamótriginís við að fyrirbyggja geðhvarfalotur hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm I hefur verið metin í tveimur rannsóknum.

Rannsókn SCAB2003 var fjölsetra, tvíblind, með tvöfalt viðmið, lyfleysu- og litúmsamanburð, þar sem slembiraðað var á tiltekinn skammt til að meta langtímaáhrif við að fyrirbyggja afturför og endurkomu þunglyndis og/eða geðhæðar hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm I sem höfðu nýlega gengið í gegnum alvarlega þunglyndislotu eða þar sem hún var yfirstandandi. Þegar jafnvægi var náð með lamótriginí einu sér eða sem viðbótarmeðferð var sjúklingum raðað af handahófi í einn af fimm meðferðarhópum: lamótrigin (50, 200, 400 mg/dag), litíum (þéttni í sermi 0,8 til 1,1 mmól/l) eða lyfleysa, í að hámarki 76 vikur (18 mánuði). Meginendapunkturinn var „tíminn að inngrípi vegna geðhvarfalotu (TIME)“ þar sem inngrípið fólst í viðbótarlyfjameðferð eða rafkrampameðferð (ECT). Rannsókn SCAB2006 var sett upp á sambærilegan hátt og rannsókn SCAB2003 en var frábrugðin rannsókn SCAB2003 í því að meta sveigjanlegan skammt af lamótriginí (100 til 400 mg/dag) og ná til sjúklinga með geðhvarfasjúkdóm I, sem höfðu nýlega gengið í gegnum geðhæðarlotu eða hún var yfirstandandi. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum frá rannsóknum þar sem skoðuð var virkni lamótriginís við að fyrirbyggja geðhvarfalotur hjá sjúklingum með geðhvarfasjúkdóm I

Hlutfall sjúklinga án tilvika í viku 76						
	Rannsókn SCAB2003 Geðhvörf I			Rannsókn SCAB2006 Geðhvörf I		
Inntökuskilyrði	Alvarleg þunglyndislotu			Alvarleg geðhæðarlota		
	Lamótrigin	Litíum	Lyfleysa	Lamótrigin	Litíum	Lyfleysa
Engin inngríp	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-gildi Log rank próf	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Án þunglyndis	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-gildi Log rank próf	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Án geðhæðar	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-gildi Log rank próf	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Í stuðningsgreiningu á tímanum fram að fyrstu þunglyndislotu og tímanum fram að fyrstu geðhæðar-ólmgugalotu eða blandaðri lotu reyndist tíminn fram að fyrstu þunglyndislotu marktækt lengri hjá

sjúklingum sem fengu lamótrigín en hjá þeim sem fengu lyfleysu og meðferðarmunurinn hvað varðar tímamann fram að geðhæðar-/ólmgugalotu eða blandaðri lotu var ekki tölfræðilega marktækur.

Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á virkni lamótrigíns við notkun samhliða geðstillandi lyfjum.

Greining á sjálfsvígshættu

Tíðni sjálfsvígshugmynda og hegðunar vegna lamótrigíns var metin með safngreiningu með lyfleysu sem viðmið sem alls 6467 sjúklingar með mismunandi ábendingar tóku þátt í.

Í undirhópnum með geðhvörf, var hlutfall tilfella tölulega en ekki tölfræðilega marktækt hærra fyrir lamótrigín (29/1212 [2,4%]) en lyfleysu (19/1054 [1,8%]). Í safngreiningu á geðfræðilegum ábendingum voru tilfelli algengari á fyrstu mánuðum meðferðar með lamótrigíni. Sjálfsvígshæðun var algengari meðal karla.

Í undirhópnum með flogaveiki, var ekki tölfræðilega marktækur munur á tíðni atvika á milli lamótrigíns og lyfleysu. Þó fjöldi sjálfsvígshugmynda og hegðunar væri of lítill (6/1073 [0,6%] fyrir lamótrigín og 2/805 [0,3%] fyrir lyfleysu) til að hægt væri að gera endanlegan samanburð á milli hópanna, er hlutfallsleg tíðni sem kom fram í þessari lamótrigín rannsókn í samræmi við virkni lyfjaflokksins flogaveikilyfja (sjá kafla 4.4).

Rannsókn á verkun lamótrigíns á hjartaleiðni

Í rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfboðaliða var lagt mat á áhrif endurtekinna skammta af lamótrigíni (allt að 400 mg/dag) á hjartaleiðni, metið sem 12-lead ECG. Engin klínískt marktæk áhrif reyndaust vera af völdum lamótrigíns á QT-bil borið saman við lyfleysu.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamótrigín frásogast hratt og að fullu frá meltingarveginum án marktæks umbrots í fyrstu umferð um lifur. Hámarksplasmabættni næst u.þ.b. 2,5 klukkustundum eftir inntöku lamótrigíns. Hámarksþéttni næst örlítið síðar sé lyfið tekið inn með máltíð en það magn lyfsins sem frásogast helst óbreytt. Talsverður munur er milli einstaklinga hvað varðar hámarksþéttni við jafnvægi, en hjá sama einstaklingi er sjaldgæft að þéttin sé breytileg.

Dreifing

Próteinbinding er u.þ.b. 55%; mjög ólíklegt er að losun frá plasmapróteinum leiði til eiturverkana.

Dreifingarrúmmál er 0,92 til 1,22 l/kg.

Umbrot

Sýnt hefur verið fram á að lamótrigín umbrotnar fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýl-transferasa.

Lamótrigín örvar eigin umbrot að nokkru leyti, á skammtaháðan hátt.

Samt sem áður er ekkert sem gefur til kynna að lamótrigín hafi áhrif á lyfjahvörf annarra flogaveikilyfja og niðurstöður benda til þess að ólíklegt sé að milliverkanir verði milli lamótrigíns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókrom P₄₅₀-ensíma.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun við jafnvægi hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 30 ml/mín. Úthreinsun lamótrigíns verður fyrst og fremst með umbrotum og síðan útskilnaði glúkúróníðtengdra efna í þvagi.

Innan við 10% skiljast út óbreytt í þvagi. Aðeins u.þ.b. 2% af lamótrigínskyldum efnum skiljast út í saur. Úthreinsun og helmingunartími eru óháð skammti. Meðalhelmingunartími í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum er talinn vera u.þ.b. 33 klukkustundir (á bilinu 14 til 103 klukkustundir). Í rannsókn á einstaklingum með Gilbert's-heilkenni, minnkaði meðalúthreinsun um 32% í samanburði við heilbrigða einstaklinga, en gildin eru innan eðlilegra marka fyrir heilbrigða einstaklinga almennt.

Samhliða meðferð með öðrum flogaveikilyfjum hefur veruleg áhrif á helmingunartíma lamótrigíns. Meðalhelmingunartími styttest um u.þ.b. 14 klukkustundir þegar lamótrigín er gefið samhliða lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu, svo sem karbamazepíni og fenýtóíni og lengist í u.þ.b. 70 klukkustundir að meðaltali þegar það er gefið samhliða valpróati eingöngu (sjá kafla 4.2).

Línulegt hlutfall

Lyfjahvörfin eru línuleg upp að 450 mg, sem er stærsti einstaki skammtur sem hefur verið prófaður.

Sérstakir sjúklingahópar

Börn

Úthreinsunargildi aðlöguð að líkamsþyngd eru hærri hjá börnum en fullorðnum og eru hæstu gildin hjá börnum yngri en fimm ára. Helmingunartími lamótrigíns er almennt styttri hjá börnum en fullorðnum og er meðalgildið u.þ.b. 7 klukkustundir þegar það er gefið með lyfjum sem örva ensím, eins og karbamazepíni og fenýtóíni, en lengist í 45 til 50 klukkustundir að meðaltali þegar það er gefið með valpróati eingöngu (sjá kafla 4.2).

Ungbörn á aldrinum 2 til 26 mánaða

Hjá 143 börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða, sem vógu 3 til 16 kg og fengu til inntöku sambærilega skammta á hvert kg líkamsþunga og börn eldri í 2 ára, var úthreinsun minni en hjá eldri börnum. Meðalhelmingunartíminn var áætlaður 23 klukkustundir hjá ungbörnum yngri en 26 mánaða í meðferð með ensímörvandi lyfjum, 136 klukkustundir við gjöf samhliða valpróati og 3 klukkustundir hjá einstaklingum sem ekki fengu lyf sem örva/hemja ensím. Verulegur munur milli einstaklinga var á úthreinsun eftir inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða (47%). Áætluð þéttni í sermi hjá 2 til 26 mánaða börnum var almennt á sama bili og hjá eldri börnum þótt líklegra sé að hærri C_{max}-gildi sjáist hjá börnum undir 10 kg að þyngd.

Aldraðir

Niðurstöður hópgreiningar á lyfjahvörfum hjá ungum og öldruðum sjúklingum með flogaveiki, sem tóku þátt í sömu rannsóknunum, bentu til þess að ekki yrðu það miklar breytingar á úthreinsun lamótrigíns að það hefði klínísku þýðingu. Eftir staka skammta minnkaði úthreinsun um 12%, úr 35 ml/mín. við 20 ára aldur í 31 ml/mín. við 70 ára aldur. Minnkunin eftir 48 vikna meðferð var 10%, úr 41 í 37 ml/mín. milli ungra og aldraðra. Að auki voru lyfjahvörf lamótrigíns skoðuð hjá 12 heilbrigðum öldruðum einstaklingum eftir stakan 150 mg skammt. Meðalúthreinsun hjá öldruðum (0,39 ml/mín./kg) er innan marka meðalgilda fyrir úthreinsun (0,31 til 0,65 ml/mín./kg) í 9 rannsóknunum sem gerðar voru á ungum fullorðnum einstaklingum eftir staka skammta á bilinu 30 til 450 mg.

Skert nýrnastarfsemi

Tólf sjálfboðaliðum með langvarandi nýrnabilun og sex öðrum einstaklingum í blóðskilun var gefinn stakur 100 mg skammtur af lamótrigíni. Meðalgildi úthreinsunar voru 0,42 ml/mín./kg (langvarandi nýrnabilun), 0,33 ml/mín./kg (milli blóðskilunarmeðferða) og 1,57 ml/mín./kg (í blóðskilun) í samanburði við 0,58 ml/mín./kg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðalhelmingunartími í plasma var 42,9 klukkustundir (langvarandi nýrnabilun), 57,4 klukkustundir (milli blóðskilunarmeðferða) og 13,0 klukkustundir (í blóðskilun), í samanburði við 26,2 klukkustundir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Að meðaltali skildust u.þ.b. 20% (á bilinu 5,6 til 35,1) af því lamótrigíni sem var til staðar í líkamanum, út úr blóði meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð.

Hjá þessum hópi sjúklinga skal ákvarða upphafsskammta lamótrigíns með tilliti til annarra lyfja sem sjúklingurinn tekur; minni viðhaldsskammtar gætu gefið fullnægjandi verkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Rannsókn á lyfjahvörfum eftir stakan skammt var gerð hjá 24 einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 12 heilbrigðum einstaklingum til samanburðar. Miðgildi úthreinsunar lamótrigíns var 0,31 ml/mín./kg hjá sjúklingum með skerðingu á lifrarstarfsemi á stigi A (Child-Pugh-flokkun), 0,24 ml/mín./kg á stigi B og 0,10 ml/mín./kg á stigi C, í samanburði við 0,34 ml/mín./kg hjá heilbrigðum einstaklingum. Almenn skulu upphafsskammtar, stigvaxandi skammtar og viðhaldsskammtar minnkaðir hjá sjúklingum með miðlungsmikla til verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2).

5.3 Forklínískar upplýsingar

Forklínískar upplýsingar benda ekki til neinnar sérstakrar hættu fyrir menn, á grundvelli rannsókna á lyfjafraðilegu öryggi, eiturverkunum eftir endurtekna skammta, eiturverkunum á erfðafni og krabbameinsvaldandi áhrifum.

Í rannsóknum á eitrunaráhrifum á æxlun og þroska hjá nagdýrum og kaninum, sáust engin vanskapandi áhrif en hins vegar sáust minni fösturþungi og seinkun á beinmyndun, við lægri eða samsvarandi útsetningu og gera má ráð fyrir við klíníska notkun. Þar sem ekki var hægt að prófa hærri skammta hjá dýrum vegna mikilla eitrunaráhrifa á móður, hafa vanskapandi áhrif lamótrigíns ekki verið rannsökuð við hærri skammta en þá sem samsvara þeim sem menn eru útsettir fyrir við klíníska notkun.

Hjá rottum sást aukin dánartíðni hjá fósturum og einnig hjá afkvæmum eftir burð, þegar lamótrigín var gefið seint á meðgöngu og þar til stuttu eftir burð. Þessi áhrif sáust við skammta sem samsvara þeim sem menn eru útsettir fyrir við klíníska notkun.

Hjá ungum rottum sáust áhrif á lærdómshæfileika í Biel-völundarhúsaprófinu, örlítil seinkun á aðskilnaði reðurhúfu og forhúðar og leggangaopnun og skert þyngdaraukning eftir burð hjá F1-dýrum, við skammta sem samsvara u.þ.b. tvöföldum skömmtum hjá mönnum sem fullorðnir eru útsettir fyrir við klíníska notkun.

Dýratilraunir leiddu ekki í ljós minni frjósemi af völdum lamótrigíns. Lamótrigín lækkaði þéttni fólínsýru í fósturum hjá rottum. Skortur á fólínsýru er talinn tengjast aukinni hættu á fæðingargöllum hjá bæði dýrum og mönnum.

Lamótrigín olli skammtaháðri hömlun á endastræmi hERG-ganga (hERG channel tail current) í nýrnafrumum úr fósturvísu manna. IC50 var u.þ.b. nífalt hærri en hæsta þéttin sem ekki hafði lækningalega verkun. Lamótrigín olli ekki lengingu á QT-bili hjá dýrum við útsetningu allt að u.þ.b. tvöfaldri hæstu þéttni sem ekki hafði lækningalega verkun. Í klínískri rannsókn sáust engin klínískt marktæk áhrif af völdum lamótrigíns á QT-bil hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 5.1).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR S

6.1 Hjálparefni

Þungt magnesíumkarbónat
Örkristallaður sellulósi
Póvidón K29/32
Hýdroxýprópýlsellulósi
Natríumsakkarín

Krospóvidón
Magnesíumsterat
Gúar gúmmí
Sólberjabragð (sem samanstendur af maltódextríni, acacía, tríacetíni, mjólkursýru, maltóli, etýlalkóhóli, ediksýru o.fl.)

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

2 mg og 5 mg dreifitöflur: 18 mánuðir
25 mg, 50 mg, 100 mg og 200 mg dreifitöflur: 30 mánuðir

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

2 mg og 5 mg dreifitöflur: Geymið ekki við hærri hita en 30°C.
25 mg, 50 mg, 100 mg og 200 mg dreifitöflur: Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

6.5 Gerð íláts og innihald

Þynnur (PVC/PVDC/ál).
Pakkingastærðir: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 og 200 dreifitöflur.

Ekki er víst að allar pakkingastærðir séu markaðssettar.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Actavis hf.
Reykjavíkurvegi 78
220 Hafnarfjörður

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

2 mg:	IS/1/05/003/01
5 mg:	IS/1/05/003/02
25 mg:	IS/1/05/003/03
50 mg:	IS/1/05/003/04
100 mg:	IS/1/05/003/05
200 mg:	IS/1/05/003/06

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis 8. júlí 2005.

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

7.júní 2011.