FASS

Produktresumé (SPC): *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Lamictal 25 mg tabletter.
Lamictal 50 mg tabletter.
Lamictal 100 mg tabletter.
Lamictal 200 mg tabletter.
Lamictal 2 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.
Lamictal 5 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.
Lamictal 25 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.
Lamictal 50 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.
Lamictal 100 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.
Lamictal 200 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lamictal tabletter

Varje Lamictal 25 mg tablett innehåller 25 mg lamotrigin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 23,5 mg laktos.

Varje Lamictal 50 mg tablett innehåller 50 mg lamotrigin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 46,9 mg laktos.

Varje Lamictal 100 mg tablett innehåller 100 mg lamotrigin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 93,9 mg laktos.

Varje Lamictal 200 mg tablett innehåller 200 mg lamotrigin.
Hjälpämne med känd effekt: Varje tablett innehåller 109,0 mg laktos.

Lamictal tuggtabletter/dispergerbara tabletter

Varje Lamictal 2 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 2 mg lamotrigin.
Varje Lamictal 5 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 5 mg lamotrigin.
Varje Lamictal 25 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 25 mg lamotrigin.
Varje Lamictal 50 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 50 mg lamotrigin.
Varje Lamictal 100 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 100 mg lamotrigin.
Varje Lamictal 200 mg tuggtablett/dispergerbar tablett innehåller 200 mg lamotrigin.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tablett.
Tuggtablett/dispergerbar tablett

25 mg tabletter:
Blekt gulbrun, flerkantig, 6,0 mm lång superelliptisk tablett märkt ”GSEC7” på ena sidan och ”25´” på den andra.

50 mg tabletter:
Blekt gulbrun, flerkantig, 7,4 mm lång superelliptisk tablett märkt ”GSEE1” på ena sidan och ”50´” på den andra.

100 mg tabletter:
Blekt gulbrun, flerkantig, 9,4 mm lång superelliptisk tablett märkt ”GSEE5” på ena sidan och ”100” på den andra.

200 mg tabletter:
Blekt gulbrun, flerkantig, 10,2 mm lång superelliptisk tablett märkt ”GSEE7” på ena sidan och ”200” på den andra.

2 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white 4,8 mm lång rund tablett med svartvinbärsdoft. Ena sidan har en fasad kant och är märkt ”LTG” ovanför siffran 2. Den andra sidan är märkt med två överlappande superellipser i rät vinkel. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

5 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white avlång, bikonvex tablett (långsida 8,0 mm, kortsida 4,0 mm) med svartvinbärsdoft märkt ”GS CL2” på ena sidan och ”5” på den andra. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

25 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white flerkantig, 5,2 mm lång superelliptisk tablett med svartvinbärsdoft märkt ”GSCL5” på ena sidan och ”25” på den andra. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

50 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white flerkantig, 6,6 mm lång superelliptisk tablett med svartvinbärsdoft märkt ”GSCX7” på ena sidan och ”50” på den andra. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

100 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white flerkantig, 8,3 mm lång superelliptisk tablett med svartvinbärsdoft märkt ”GSCL7” på ena sidan och ”100” på den andra. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

200 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Vit till off-white flerkantig, 10,4 mm lång superelliptisk tablett med svartvinbärsdoft märkt ”GSEC5” på ena sidan och ”200” på den andra. Tabletterna kan vara lätt marmorerade.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Epilepsi

Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre

- Tilläggsbehandling eller monoterapi av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall
- Anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom. Lamictal ges som tilläggsbehandling men kan ges som initialt antiepileptikum vid start av behandling av Lennox-Gastaut syndrom.

Barn och ungdomar från 2 till 12 år

- Tilläggsbehandling av partiella anfall och generaliserade anfall, inklusive tonisk-kloniska anfall och anfall i samband med Lennox-Gastaut syndrom.
- Monoterapi av typiska absenser.

Bipolär sjukdom

Vuxna från 18 år och äldre

- Prevention av depressiva episoder hos patienter med bipolär sjukdom, typ I, vilka upplever övervägande depressiva episoder (se avsnitt 5.1).

Lamictal är inte indicerat för akut behandling av maniska eller depressiva episoder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Lamictal tabletter ska sväljas hela och får inte tuggas eller krossas.

Lamictal tuggtabletter/dispergerbara tabletter kan tuggas, lösas upp i en liten mängd vatten (minst den mängd som täcker hela tabletten) eller sväljas hela med vatten.
Försök inte att administrera delmängder av tuggtabletterna/de dispergerbara tabletterna.

Om den beräknade dosen av lamotrigin (t.ex. vid behandling av barn med epilepsi eller patienter med nedsatt leverfunktion) inte motsvarar hela tabletter ska den dos ges som motsvarar det lägre antalet hela tabletter.

Återinsättning av behandling
Vid återinsättning av Lamictal hos patienter som tidigare har avbrutit Lamictal-behandlingen av någon anledning ska behandlande läkare utvärdera behovet av upptrappning till underhållsdosen eftersom risken för allvarliga hudutslag har satts i samband med hög initialdosering och överskridande av de rekommenderade stegvisa dosökningarna för lamotrigin (se avsnitt 4.4). Ju längre tidsintervall som förflutit sedan senaste dos, desto större anledning att överväga upptrappning till underhållsdos. Om tidsintervallet överstiger mer än fem halveringstider sedan lamotrigin sattes ut (se avsnitt 5.2), ska Lamictal generellt trappas upp till underhållsdos enligt tillämpligt schema.

Lamictal bör inte återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av hudutslag som satts i samband med tidigare behandling med lamotrigin såvida inte de eventuella fördelarna klart överväger riskerna.

Epilepsi
Den rekommenderade dosupptrappningen och underhållsdoser för vuxna och för ungdomar som är 13 år och äldre (tabell 1) och för barn och ungdomar i åldrarna 2 till 12 år (tabell 2) redovisas nedan. På grund av risken för hudutslag ska initialdosen och efterföljande dosupptrappning inte överskridas (se avsnitt 4.4).

När samtidigt administrerade antiepileptika sätts ut eller andra antiepileptika/läkemedel läggs till behandlingsregimer som innehåller lamotrigin måste hänsyn tas till vilken effekt detta kan ha på farmakokinetiken för lamotrigin (se avsnitt 4.5).

Tabell 1: Vuxna och ungdomar från 13 år och äldre – rekommenderad behandlingsregim vid epilepsi

Behandlingsregim	**Vecka 1 + 2**	**Vecka 3 + 4**	**Vanlig underhållsdos**
Monoterapi:	25 mg/dag (en gång dagligen)	50 mg/dag (en gång dagligen)	100 - 200 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 50 - 100 mg var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls. Vissa patienter har visat sig behöva 500 mg dagligen för att erhålla önskat svar
Tilläggsbehandling MED valproat (hämmare av lamotriginglukuronidering – se avsnitt 4.5):			
Denna dosering bör användas tillsammans med valproat oberoende av annan tilläggsmedicinering	12,5 mg/dag (ges som 25 mg varannan dag)	25 mg/dag (en gång dagligen)	100-200 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 25-50 mg var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls.
Tilläggsbehandling UTAN valproat men MED inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):			
Denna dosering bör användas utan valproat men med: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin	50 mg/dag (en gång dagligen)	100 mg/dag (uppdelat på två doser)	200-400 mg/dag (uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 100 mg var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls.

Behandlingsregim	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vanlig underhållsdos
lopinavir/ritonavir			Vissa patienter har visat sig behöva 700 mg dagligen för att erhålla önskat svar
Tilläggsbehandling UTAN valproat och UTAN inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5.):			
Denna dosering bör användas tillsammans med andra läkemedel som inte signifikant häm mar eller inducerar lamotriginglukuronidering	25 mg/dag (en gång dagligen)	50 mg/dag (en gång dagligen)	100-200 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan do sen ökas med maximalt 50-100 mg var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls.
För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vars farmakokinetiska interaktion med lamotrigin för närvarande är okänd (se avsnitt 4.5) bör samma behandlingsregim som rekommenderas för lamotrigin vid samtidig valproatbehandling användas.			

*Tabell 2: Barn och ungdomar från 2 till 12 år – rekommenderad behandlingsregim vid epilepsi (total daglig dos i mg/kg kroppsvikt/dag)***

Behandlingsregim	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vanlig underhållsdos
Monoterapi av typiska absenser:	0,3 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	0,6 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	1-15 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan do sen ökas med maximalt 0,6 mg/kg/dag var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls, med en högsta underhållsdos på 200 mg/dag
Tilläggsbehandling MED valproat (hämmare av lamotriginglukuronidering – se avsnitt 4.5):			
Denna dosering bör användas tillsammans med valproat oberoende av annan tilläggsmedicinering	0,15 mg/kg/dag* (en gång dagligen)	0,3 mg/kg/dag (en gång dagligen)	1-5 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan do sen ökas med maximalt 0,3 mg/kg/dag var eller varannan vecka tills

Behandlingsregim	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vanlig underhållsdos
			optimalt svar erhålls med en högsta underhållsdos på 200 mg/dag
Tilläggsbehandling UTAN valproat men MED inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):			
Denna dosering bör användas utan valproat men med: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dag (uppdelat på två doser)	1,2 mg/kg/dag (uppdelat på två doser)	5–15 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 1,2 mg/kg/dag var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls med en högsta underhållsdos på 400 mg/dag
Tilläggsbehandling UTAN valproat och UTAN inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):			
Denna dosering bör användas tillsammans med andra läkemedel som inte signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronidering	0,3 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	0,6 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	1–10 mg/kg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 0,6 mg/kg/dag var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls med en högsta underhållsdos på 200 mg/dag
För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vars farmakokinetiska interaktion med lamotrigin för närvarande är okänd (se avsnitt 4.5) bör samma behandlingsregim som rekommenderas för lamotrigin vid samtidig valproatbehandling användas.			
*(Där 2 mg tabletter är den lägsta marknadsförda styrkan) OBSERVERA: Om den beräknade dagliga dosen hos patienter som tar valproat är 1 mg eller mer men mindre än 2 mg kan Lamictal 2 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter tas varannan dag de första två veckorna. Om den beräknade dagliga dosen hos patienter som tar valproat är mindre än 1 mg bör Lamictal inte ges. Försök INTE att administrera delmängder av tuggtabletterna/de dispergerbara tabletterna.			
* (Där 5 mg tabletter är den lägsta marknadsförda styrkan) OBSERVERA: Om den beräknade dagliga dosen hos patienter som tar valproat är mellan 2,5 till 5 mg kan 5 mg tas varannan dag de första två veckorna. Om den beräknade dagliga dosen hos patienter som tar valproat är mindre än 2,5 mg bör lamotrigin tuggtabletter/disepergerbara tabletter inte användas. Försök INTE att administrera delmängder av tuggtabletterna/de dispergerbara tabletterna.			

** Om den beräknade dosen av lamotrigin inte motsvarar hela tabletter ska dosen rundas av nedåt till närmast hela tablett.

För att säkerställa att en terapeutisk dos underhålls måste ett barns vikt övervakas och dosen omprövas efter hand som vikten förändras. Det är sannolikt att patienter i åldrarna två till sex år behöver en underhållsdos i den övre delen av det rekommenderade intervallet.
Om anfallskontroll erhålls med kombinationsbehandling kan samtidigt givna antiepileptika sättas ut och patienten fortsätta med Lamictal monoterapi.

Barn under 2 år
Det finns begränsade data på effekten och säkerheten av lamotrigin som tilläggsbehandling vid partiella anfall hos barn i åldrarna 1 månad till 2 år (se avsnitt 4.4). Det finns inga data för barn under 1 månads ålder. Lamictal rekommenderas därför inte till barn under 2 års ålder. Om beslut fattas att behandla, baserat på kliniskt behov, se avsnitt 4.4, 5.1 och 5.2.

Bipolär sjukdom
Den rekommenderade dosupptrappningen och underhållsdoserna för vuxna från 18 års ålder och äldre redovisas i nedanstående tabeller. Övergångsregimen omfattar upptrappning under sex veckor av lamotrigindosen till en stabil underhållsdos (tabell 3), varefter andra psykotropa läkemedel och/eller antiepileptika kan sättas ut om det är kliniskt indicerat (tabell 4). Dosjusteringarna efter tillägg av andra psykotropa läkemedel och/eller antiepileptika redovisas också nedan (tabell 5). På grund av risken för hudutslag ska initialdosen och efterföljande dosupptrappning inte överskridas (se avsnitt 4.4).

Tabell 3: Vuxna från 18 års ålder och äldre – rekommenderad dosupptrappning till total daglig stabil underhållsdos för behandling av bipolär sjukdom

Behandlingsregim	**Vecka 1 + 2**	**Vecka 3 + 4**	**Vecka 5**	**Underhållsdos (vecka 6)***
Monoterapi med lamotrigin ELLER tilläggsbehandling UTAN valproat och UTAN inducerare av lamotrigingluk uronidering (se avsnitt 4.5):				
Denna dosering bör användas tillsammans med andra läkemedel som inte signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronid ering	25 mg/dag (en gång dagligen)	50 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	100 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	200 mg/dag - vanlig måldos för optimalt svar (en gång dagligen eller uppdelat på två doser) Doser inom intervallet 100-400 mg/dag har använts vid kliniska prövningar
Tilläggsbehandling MED valproat (hämmare av lamotriginglukuronidering – se avsnitt 4.5):				
Denna dosering bör användas tillsammans med val proat oberoende av annan tilläggsmedicinering	12,5 mg/dag (ges som 25 mg varannan dag)	25 mg/dag (en gång dagligen)	50 mg/dag (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)	100 mg/dag - vanlig måldos för optimalt svar (en gång dagligen eller uppdelat på två doser)

Behandlingsregim	Vecka 1 + 2	Vecka 3 + 4	Vecka 5	Underhållsdos (vecka 6)*
				Max.dos på 200 mg/dag kan användas beroende på kliniskt svar
Tilläggsbehandling UTAN valproat men MED inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):				
Denna dosering bör användas utan valproat men med: fenytoin karbamazepin fenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir	50 mg/dag (en gång dagligen)	100 mg/dag (uppdelat på två doser)	200 mg/dag (uppdelat på två doser)	300 mg/dag vecka 6, om nödvändigt ökning till vanlig måldos på 400 mg/dag vecka 7 för att erhålla optimalt svar (uppdelat på två doser)
För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vars farmakokinetiska interaktion med lamotrigin för närvarande är okänd (se avsnitt 4.5) bör samma dosupptrappning som rekommenderas för lamotrigin vid samtidig valproatbehandling användas.				

* Underhållsdosen ändras beroende på kliniskt svar

Tabell 4: Vuxna från 18 års ålder och äldre – underhåll av total daglig stabiliseringsdos efter utsättning av samtidigt givna läkemedel för behandling av bipolär sjukdom

När målet för underhåll av den dagliga stabiliseringsdosen nåtts kan andra läkemedel sättas ut enligt nedan.

Behandlingsregim	Aktuell underhållsdos av lamotrigin (före utsättning)	Vecka 1 (början på utsättning)	Vecka 2	Vecka 3 och framåt *
Utsättning av valproat (hämmare av lamotriginglukuronidering – se avsnitt 4.5) beroende på ursprunglig lamotrigindos:				
När valproat sätts ut fördubblas underhållsdosen utan att en ökning på högst 100 mg/vecka överskrids	100 mg/dag	200 mg/dag	Behåll denna dos (200 mg/dag) (uppdelat på två doser)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Behåll denna dos (400 mg/dag)
Utsättning av hämmare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5) beroende på ursprunglig lamotrigindos:				
Denna dosering bör användas när följande sätts ut: fenytoin karbamazepin fenobarbital	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

Behandlingsregim	Aktuell underhållsdos av lamotrigin (före utsättning)	Vecka 1 (början på utsättning)	Vecka 2	Vecka 3 och framåt *
primidon rifampicin lopinavir/ritonavir				
Utsättning av läkemedel som INTE signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):				
Denna dosering bör användas när andra läkemedel som inte signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronidering sätts ut	Behåll måldos som erhållits vid dosupptrappning (200 mg/dag uppdelat på två doser) (dosintervall 100-400 mg/dag)			
För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vars farmakokinetiska interaktion med lamotrigin för närvarande är okänd (se avsnitt 4.5) är behandlingsregimen som rekommenderas för lamotrigin att initialt upprätthålla den nuvarande dosen och justera lamotriginbehandlingen baserat på det kliniska svaret.				

* Dosen kan ökas till 400 mg/dag vid behov

Tabell 5: Vuxna från 18 års ålder och äldre – justering av daglig lamotrigindos efter tillägg av andra läkemedel för behandling av bipolär sjukdom

Det finns ingen klinisk erfarenhet när det gäller justering av den dagliga lamotrigindosen efter tillägg av andra läkemedel. Baserat på interaktionsstudier med andra läkemedel kan följande rekommendationer göras:

Behandlingsregim	Aktuell underhållsdos av lamotrigin (före tillägg)	Vecka 1 (början på tillägg)	Vecka 2	Vecka 3 och framåt
Tillägg av valproat (hämmare av lamotriginglukuronidering – se avsnitt 4.5) beroende på ursprunglig lamotrigindos:				
Denna dosering bör användas när valproat läggs till oberoende av annan tilläggsmedicinering	200 mg/dag	100 mg/dag	Behåll denna dos (100 mg/dag)	
	300 mg/dag	150 mg/dag	Behåll denna dos (150 mg/dag)	
	400 mg/dag	200 mg/dag	Behåll denna dos (200 mg/dag)	
Tillägg av hämmare av lamotriginglukuronidering hos patienter som INTE tar valproat (se avsnitt 4.5) beroende på ursprunglig lamotrigindos:				
Denna dosering bör användas när följande läggs till utan valproat: fenytoin karbamazepin fenobarbital	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

Behandlingsregim	Aktuell underhållsdos av lamotrigin (före tillägg)	Vecka 1 (början på tillägg)	Vecka 2	Vecka 3 och framåt
primidon rifampicin lopinavir/ritonavir				
Tillägg av läkemedel som INTE signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5):				
Denna dosering bör användas när andra läkemedel som inte signifikant hämmar eller inducerar lamotriginglukuronidering läggs till	Behåll måldos som erhållits vid dosupptrappning (200 mg/dag, dosintervall 100-400 mg/dag)			
För patienter som samtidigt behandlas med läkemedel vars farmakokinetiska interaktion med lamotrigin för närvarande är okänd (se avsnitt 4.5) bör samma behandlingsregim som rekommenderas för lamotrigin vid samtidig valproatbehandling användas.				

Utsättning av Lamictal hos patienter med bipolär sjukdom
I kliniska studier förekom ingen ökad incidens, svårighetsgrad eller typ av biverkningar efter plötslig utsättning av Lamictal i jämförelse med placebo. Patienter kan därför upphöra med Lamictal utan någon stegvis minskning av dosen.

Barn och ungdomar under 18 år
Användning av Lamictal rekommenderas inte för barn under 18 års ålder eftersom en randomiserad utsättningsstudie inte påvisade någon signifikant effekt och visade ökad rapportering av självmordsbenägenhet (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Allmänna doseringsrekommendationer för Lamictal hos speciella patientgrupper

Kvinnor som använder hormonella antikonceptionsmedel
Användning av en kombination av etinylöstradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) ökar clearance för lamotrigin med omkring två gånger, vilket resulterar i minskade lamotriginnivåer. Efter titrering kan högre underhållsdoser av lamotrigin (upp till det dubbla) behövas för att erhålla ett maximalt terapeutiskt svar. Under den tablettfria veckan har en fördubbling av lamotriginnivåerna iakttagits. Dosrelaterade biverkning ar kan inte uteslutas. Det bör därför övervägas att använda antikonceptionsmedel utan en tablettfri vecka som förstahandsterapi (till exempel kontinuerliga hormonella antikonceptionsmedel eller icke-hormonella metoder, se avsnitt 4.4 och 4.5).

Inledning av behandling med hormonella antikonceptionsmedel hos patienter som redan tar underhållsdoser av lamotrigin och INTE tar hämmare av lamotriginglukuronidering
Underhållsdosen av lamotrigin behöver i de flesta fall ökas med upp till det dubbla (se avsnitt 4.4 och 4.5). Det rekommenderas att lamotrigindosen från den tidpunkt då behandlingen med det hormonella antikonceptionsmedlet inleds ökas med 50 till 100 mg/dag varje vecka enligt det individuella kliniska svaret. Dosökningarna bör inte överskrida denna takt såvida inte det kliniska svaret stödjer större ökningar. Bestämning av lamotriginkoncentrationer i serum före och efter att behandling med hormonella antikonceptionsmedel inletts kan övervägas som bekräftelse på att utgångskoncentrationen av lamotrigin behålls. Om nödvändigt ska dosen anpassas. Hos kvinnor som tar ett hormonellt antikonceptionsmedel som

innebär en veckas inaktiv behandling (”tablettfri vecka”) ska övervakning av lamotriginnivån i serum utföras under den aktiva behandlingens vecka 3, dvs. dag 15 till 21 i tablettcykeln. Det bör därför övervägas att använda antikonceptionsmedel utan en tablettfri vecka som förstahandsterapi (till exempel kontinuerliga hormonella antikonceptionsmedel eller icke-hormonella metoder, se avsnitt 4.4 och 4.5).

Upphörande av behandling med hormonella antikonceptionsmedel hos patienter som redan tar underhållsdoser av lamotrigin och INTE tar hämmare av lamotriginglukuronidering
Underhållsdosen av lamotrigin behöver i de flesta fall minskas med så mycket som 50 % (se avsnitt 4.4 och 4.5). Det rekommenderas att den dagliga lamotrigindosen minskas stegvis med 50 - 100 mg varje vecka (med en hastighet som inte överskrider 25 % av den totala dagliga dosen per vecka) under en 3-veckorsperiod såvida inte det kliniska svaret tyder på något annat. Bestämning av lamotriginkoncentrationer i serum före och efter att behandling med hormonella antikonceptionsmedel avslutats kan övervägas som bekräftelse på att utgångskoncentrationen av lamotrigin behålls. Hos kvinnor som önskar sluta ta ett hormonellt antikonceptionsmedel som innebär en veckas inaktiv behandling (”tablettfri vecka”) ska övervakning av lamotriginnivån i serum utföras under den aktiva behandlingens vecka 3, dvs. dag 15 till 21 i tablettcykeln. Prover för bedömning av lamotriginnivåer efter att behandlingen med antikonceptionsmedlet permanent upphört ska inte tas under den första veckan efter att patienten upphört med pillren.

Inledning av behandling med lamotrigin hos patienter som redan tar hormonella antikonceptionsmedel
Dosupptrappningen ska följa de vanliga dosrekommendationer som beskrivs i tabellerna.

Inledning och upphörande av behandling med hormonella antikonceptionsmedel hos patienter som redan tar underhållsdoser av lamotrigin och TAR hämmare av lamotriginglukuronidering
Det behövs eventuellt inte någon justering av den rekommenderade underhållsdosen av lamotrigin.

Användning tillsammans med atazanavir/ritonavir
Ingen justering av den rekommenderade upptrappningsdosen av lamotrigin bör vara nödvändig då lamotrigin läggs till den redan befintliga atazanavir/ritonavirbehandlingen.
Hos patienter som redan står på underhållsdos av lamotrigin och inte tar någon inducerare av glukuronidering, kan lamotrigindosen behöva ökas om atazanavir/ritonavir läggs till, eller sänkas om atazanavir/ritonavir sätts ut. Uppföljning av plasmalamotrigin bör göras före, och under 2 veckor efter insättning eller utsättning av atazanavir/ritonavir, för att se om en justering av lamotrigindosen är nödvändig (se avsnitt 4.5).

Användning tillsammans med lopinavir/ritonavir
Ingen justering av den rekommenderade upptrappningsdosen av lamotrigin bör vara nödvändig då lamotrigin läggs till den redan befintliga lopinavir/ritonavirbehandlingen.
Hos patienter som redan står på underhållsdos av lamotrigin och inte tar någon inducerare av glukuronidering, kan lamotrigindosen behöva ökas om lopinavir/ritonavir läggs till, eller sänkas om lopinavir/ritonavir sätts ut. Uppföljning av plasmalamotrigin bör göras före, och under 2 veckor efter insättning eller utsättning av lopinavir/ritonavir, för att se om en justering av lamotrigindosen är nödvändig (se avsnitt 4.5).

Äldre (över 65 år)
Ingen dosjustering från det rekommenderade schemat behövs. Farmakokinetiken för lamotrigin i denna åldersgrupp skiljer sig inte signifikant från den icke-äldre vuxna populationen (se avsnitt 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Försiktighet tillråds när Lamictal ges till patienter med nedsatt njurfunktion. För patienter med nedsatt njurfunktion i slutstadiet ska initialdoser av lamotrigin baseras på de läkemedel som patienten använder samtidigt. Reducerade underhållsdoser kan vara effektivt för patienter med signifikant nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion
Initial-, upptrappnings- och underhållsdoser ska generellt reduceras med omkring 50 % hos patienter med måttligt (Child-Pugh klass B) och 75 % vid svårt (Child-Pugh klass C) nedsatt leverfunktion. Upptrappnings- och underhållsdoser ska justeras efter kliniskt svar (se avsnitt 5.2).

Administreringssätt

För oral användning.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hudutslag

Det har förekommit rapporter om biverkningar i form av hudreaktioner som i allmänhet inträffat inom de första åtta veckorna efter att lamotriginbehandlingen inletts. Majoriteten av hudutslagen är lindriga och övergående, men även allvarliga hudreaktioner som krävt sjukhusvård och utsättning av lamotrigin har rapporterats. Dessa har inkluderat potentiellt livshotande hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys samt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS); också känt som överkänslighetssyndrom (se avsnitt 4.8).

Hos vuxna som deltog i studier enligt nuvarande doseringsrekommendationer för lamotrigin var incidensen av allvarliga hudutslag cirka 1 per 500 hos epilepsipatienter. I ungefär hälften av fallen rapporterades dessa som Stevens-Johnsons syndrom (1 per 1 000). I kliniska prövningar med patienter med bipolär sjukdom är incidensen av allvarliga hudutslag cirka 1 per 1 000.

Risken för allvarliga hudutslag är högre hos barn än hos vuxna. Tillgängliga data från ett antal studier visar att incidensen av utslag som orsakat sjukhusvård hos barn ligger mellan 1 per 300 till 1 per 100.

Hos barn kan man förväxla de initiala hudbiverkningarna med en infektion och läkaren ska därför överväga möjligheten av en reaktion mot lamotriginbehandlingen hos barn som får symtom med utslag och feber under de första åtta behandlingsveckorna.

Dessutom tycks den totala risken för utslag ha starkt samband med:

- hög initialdosering av lamotrigin och överskridande av den rekommenderade dosupptrappningen av lamotrigin (se avsnitt 4.2)
- samtidig behandling med valproat (se avsnitt 4.2).

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter som reagerat allergiskt mot eller fått hudutslag av andra antiepileptika eftersom frekvensen av icke-allvarliga hudutslag efter behandling med lamotrigin var ungefär tre gånger högre hos dessa patienter än hos dem utan sådan tidigare anamnes.

HLA-B*1502-allelen hos individer av asiatiskt (främst hankinesiskt och thailändskt) ursprung har visat sig vara associerad med risken att utveckla SJS/TEN vid behandling med lamotrigin. Om dessa patienter är kända för att vara positiva för HLA-B*1502, ska användning av lamotrigin noggrant övervägas.

Alla patienter (vuxna och barn) som utvecklar hudutslag ska utredas omgående och Lamictal bör sättas ut omedelbart såvida det inte är helt klart att utslagen inte har samband med lamotriginbehandlingen. Lamictal bör inte återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av hudutslag som satts i samband med tidigare behandling med lamotrigin såvida inte de eventuella fördelarna klart överväger riskerna. Om patienten har utvecklat Stevens-Johnsons syndrom, toxisk epidermal nekrolys eller läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS) vid användning av lamotrigin, får behandling med lamotrigin inte påbörjas igen till denna patient.

Hudreaktioner har även rapporterats som delsymtom av DRESS, även känt som överkänslighetssyndrom. Detta tillstånd är associerat med ett varierande mönster av systemiska symtom med bland annat feber, lymfadenopati, ansiktsödem, njul-, lever- och blodabnormiteter samt aseptisk meningit (se avsnitt 4.8). Syndromet uppvisar mycket varierande klinisk svårighetsgrad och kan i sällsynta fall leda till disseminerad intravasal koagulation och multiorgansvikt. Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet (t.ex. feber, lymfadenopati) kan uppträda utan tecken på samtidiga hudreaktioner. Om patienten uppvisar sådana statusfynd och symtom ska patienten omedelbart utvärderas och Lamictal sättas ut om inte en annan orsak kan fastställas.

Aseptisk meningit var reversibel vid utsättning av läkemedlet i de flesta fall, men återkom i ett antal fall vid ny exponering för lamotrigin. Re-exponering resulterade i en snabb återkomst av symtomen som ofta var mer allvarliga. Lamotrigin ska inte återinsättas hos patienter som avbrutit behandlingen på grund av aseptisk meningit som satts i samband med tidigare behandling med lamotrigin.

Det har också förekommit rapporter om fotosensitivitetsreaktioner vid användning av lamotrigin (se avsnitt 4.8). I flera fall uppträdde reaktionen vid en hög dos (400 mg eller högre), vid dosökning eller snabb upptitrering. Om lamotriginassocierad fotosensitivitet misstänks hos en patient som visar tecken på fotosensitivitet (t.ex. kraftigt solbränd hud) ska utsättning av behandlingen övervägas. Om fortsatt behandling med lamotrigin bedöms vara kliniskt motiverad ska patienten rekommenderas att undvika solljus och artificiellt UV-ljus och vidta skyddsåtgärder (t.ex. använda skyddande klädsel samt solskyddsmedel).

Hemofagocyterande lymfohistiocytos, HLH
(hemofagocyterande syndrom)

HLH har rapporterats hos patienter som tar lamotrigin (se avsnitt 4.8). HLH karakteriseras av tecken och symptom såsom feber, utslag, neurologiska symptom, hepatosplenomegali, lymfadenopati, cytopenier, högt s-ferritinvärde, hypertriglyceridemi och avvikelser i leverfunktion och koagulation. Symptomen uppträder generellt inom 4 veckor efter behandlingsstart. HLH kan vara livshotande.

Patienter ska informeras om symptom som förknippas med HLH och ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de får sådana symptom under behandling med lamotrigin.

Utvärdera omedelbart patienter som utvecklar dessa tecken och symptom och
överväg HLH-diagnos. Lamotrigin ska sättas ut omedelbart om inte en alternativ etiologi kan fastställas.

Klinisk försämring och suicidrisk

Suicidtankar och självmordsbeteende har rapporterats hos patienter som behandlas med antiepileptika för flera indikationer. En metaanalys av randomiserade placebokontrollerade studier med antiepileptika har också visat en liten ökad risk för suicidtankar och självmordsbeteende. Mekanismen för denna risk är inte känd och tillgängliga data utesluter inte en eventuell ökad risk för Lamotrigin.

Därför ska patienter övervakas för tecken på suicidtankar och självmordsbeteende och lämplig behandling bör övervägas. Patienter (och deras vårdgivare) bör rådas till att uppsöka medicinsk rådgivning om tecken på suicidtankar och självmordsbeteende uppstår.

Patienter med bipolär sjukdom kan uppleva försämring av sina depressiva symtom och/eller debut av suicidalitet, oavsett om de behandlas med läkemedel för bipolär sjukdom eller inte, inklusive Lamictal. Patienter bör därför följas noggrant med avseende på klinisk försämring (inklusive uppkomst av nya symtom) och suicidalitet, speciellt i början av en behandlingsperiod eller när doserna ändras. Vissa patienter såsom de som tidigare uppvisat självmordsbeteende eller självmordstankar, unga vuxna samt patienter med påfallande tankefixering på självmord före behandlingens början, kan löpa större risk för självmordstankar eller självmordsförsök och bör observeras noggrant under behandlingen.

Hos patienter som uppvisar klinisk försämring (inklusive uppkomst av nya symtom) och/eller suicidtankar eller självmordsbeteende bör ändring av behandlingsregim övervägas, innefattande eventuell utsättning av medicineringen, särskilt om dessa symtom är allvarliga, uppkommer hastigt eller inte förekom som en del av patientens inledande symtombild.

Hormonella antikonceptionsmedel

Inverkan av hormonella antikonceptionsmedel på effekten av lamotrigin
Användning av en kombination av etinylöstradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) ökar clearance för lamotrigin med omkring två gånger, vilket resulterar i minskade lamotriginnivåer (se avsnitt 4.5). En minskning av lamotriginnivåerna har satts i samband med förlust av anfallskontrollen. Efter titrering behövs högre underhållsdoser av lamotrigin (upp till det dubbla) i de flesta fall för att erhålla ett maximalt terapeutiskt svar. Vid utsättning av hormonella antikonceptionsmedel kan clearance för lamotrigin halveras. Ökningar av lamotriginkoncentrationerna kan sättas i samband med dosrelaterade biverkningar. Patienten bör följas upp med hänsyn till detta.

Hos kvinnor som inte redan behandlas med läkemedel som inducerar glukuronideringen av lamotrigin men som använder ett hormonellt antikonceptionsmedel med en veckas inaktiv medicinering (t.ex. ”tablettfri vecka”) kommer en gradvis övergående ökning av lamotriginnivåerna att ske under veckan med inaktiv behandling (se avsnitt 4.2). Variationer i lamotriginnivåerna av denna omfattning kan sättas i samband med biverkningar. Det bör därför övervägas att använda antikonceptionsmedel utan en tablettfri vecka som förstahandsterapi (till exempel kontinuerliga hormonella antikonceptionsmedel eller icke-hormonella metoder).

Interaktionen mellan andra perorala antikonceptionsmedel eller HRT-behandlingar och lamotrigin har inte studerats, men de kan ha liknande inverkan på de farmakokinetiska parametrarna för lamotrigin.

Inverkan av lamotrigin på effekten av hormonella antikonceptionsmedel
En interaktionsstudie av 16 friska försökspersoner visade att när lamotrigin och ett hormonellt antikonceptionsmedel (etinylöstradiol/levonorgestrel i kombination) används tillsammans sker även en måttlig ökning av clearance för levonorgestrel samt förändringar i serumkoncentrationer av FSH och LH (se avsnitt 4.5). Betydelsen av dessa förändringar på äggstockarnas ovulatoriska funktion är inte känd.

Möjligheten att dessa förändringar leder till minskad antikonceptionell effekt hos vissa patienter som tar hormonella preparat tillsammans med lamotrigin kan inte uteslutas. Patienter bör därför uppmanas att utan dröjsmål rapportera förändringar i menstruationscykeln, t.ex. vid genombrottsblödning.

Dihydrofolatreduktas

Lamotrigin har en något hämmande effekt på dihydrofolsyrareduktas, varför det finns en risk för störning i folatmetabolismen under långvarig behandling (se avsnitt 4.6). Under förlängd dosering till människa inducerade lamotrigin inte signifikanta ändringar av hemoglobinkoncentrationen, medelvolymen av de röda blodkropparna eller folatkoncentrationer i serum eller röda blodkroppar under upp till 1 år eller folatkoncentrationer i röda blodkroppar under upp till 5 år.

Nedsatt njurfunktion

I enkeldosstudier på personer med nedsatt njurfunktion i slutstadiet ändrades inte lamotriginkoncentrationerna i plasma signifikant. Det kan dock förväntas en ackumulering av glukuronidmetaboliten. Försiktighet ska därför iakttas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter som tar andra preparat som innehåller lamotrigin

Lamictal ska inte ges till patienter som för tillfället behandlas med något annat preparat som innehåller lamotrigin utan att läkare rådfrågats.

EKG av Brugadatyp och andra hjärtrytm- och överledningsrubbningar

Arytmogen ST-T-avvikelse och typiskt Brugadamönster på EKG har rapporterats för patienter som behandlas med lamotrigin. Baserat på *in vitro*-fynd kan lamotrigin potentiellt fördröja ventrikulär överledning (breddökat QRS) och inducera proarytmi vid terapeutiskt relevanta koncentrationer hos patienter med hjärtsjukdom. Lamotrigin beter sig som en svag klass IB-antiarytmika med associerad potentiell risk för allvarliga eller dödliga hjärthändelser. Samtidig användning av andra natriumkanalblockerare kan ytterligare öka risken (se avsnitt 5.3). Vid en grundlig QT-studie på lamotrigin vid terapeutiska dagliga doser upp till 400 mg så påvisades inte en fördröjd ventrikulär överledning (breddökat QRS) eller orsakande av en QT-förlängning hos friska individer. Användning av lamotrigin bör noggrant beaktas hos patienter med kliniskt viktiga strukturella eller funktionella hjärtsjukdomar som Brugadas syndrom eller andra hjärt-kanalopatier, hjärtsvikt, ischemisk hjärtsjukdom, hjärtblock eller ventrikulära arytmier. Om lamotrigin är kliniskt motiverat hos dessa patienter, bör konsultation med en kardiolog innan insättning av lamotrigin övervägas.

Hjälpämnen

Lamictal tabletter (25, 50, 100 och 200 mg tabletter) innehåller laktosmonohydrat. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Lamictal tabletter och Lamictal tuggtabletter/dispergerbara tabletter innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill “natriumfritt”.

Barns utveckling

Det finns inga data på att lamotrigin har någon effekt på tillväxt, sexuell mognad och kognitiv, emotionell och beteendemässig utveckling.

Försiktighetsåtgärder som har samband med epilepsi

Liksom för andra antiepileptika kan plötslig utsättning av Lamictal framkalla rebound-anfall. Såvida inte säkerhetsaspekter (t.ex. hudutslag) kräver en plötslig utsättning ska Lamictal-dosen gradvis reduceras under en tvåveckorsperiod.

I litteraturen finns rapporter om att svåra krampanfall inklusive status epilepticus kan leda till rhabdomyolys , multiorgansvikt och disseminerad intravasal koagulation, vilket ibland fått fatal utgång. Liknande fall har inträffat i samband med användning av lamotrigin.

En kliniskt signifikant försämring av anfallsfrekvensen kan ses istället för en förbättring. Hos patienter med mer än en anfallstyp, ska den observerade nyttan av kontroll av en anfallstyp vägas mot observerade försämringar av en annan anfallstyp.

Myokloniska anfall kan försämras av lamotrigin.

Det finns en antydan i tillgängliga data att svar i kombination med enzyminducerare är mindre än i kombination med icke-enzyminducerande antiepileptika. Orsaken är oklar.

Hos barn som tar lamotrigin för behandling av typiska absenser kan effekten eventuellt inte bibehållas hos alla patienter.

Försiktighetsåtgärder som har samband med bipolär sjukdom

Barn och ungdomar under 18 år
Behandling med antidepressiva läkemedel förknippas med en ökad risk för självmordstankar och självmordsbeteende hos barn och ungdomar med egentlig depression och andra psykiska sjukdomar.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Uridin-5'-difosfo (UDP)-glukuronyltransferaser (UGTs) har identifierats som de enzymer som ansvarar för lamotriginmetabolismen. Läkemedel som inducerar eller hämmar glukuronidering kan därför påverka synbart clearance av lamotrigin. Starka eller måttliga inducerare av cytokrom P450 3A4-enzym (CYP3A4), som även är kända för att inducera UGTs, kan också öka metabolismen av lamotrigin. Det finns inget som tyder på att lamotrigin orsakar kliniskt betydelsefull induktion eller hämning av cytokrom P450-enzymer. Lamotrigin kan inducera sin egen metabolism, men effekten är blygsam och har troligen inga signifikanta kliniska följder.

Läkemedel som har visats ha klinisk relevant påverkan på lamotriginkoncentrationen listas i tabell 6. Specifika doseringsanvisningar för dessa läkemedel finns i avsnitt 4.2. Denna tabell listar dessutom de läkemedel som har visats ha liten eller ingen effekt på lamotriginkoncentrationen. Samtidig administrering av sådana läkemedel förväntas normalt inte leda till någon klinisk påverkan. Hänsyn ska dock tas vid administrering till patienter vars epilepsi är särskilt känslig för fluktuationer i koncentrationen av lamotrigin.

Tabell 6: Inverkan av läkemedel på lamotrigin koncentrationen

Läkemedel som ökar koncentrationen av lamotrigin	Läkemedel som minskar koncentrationen av lamotrigin	Läkemedel som har liten eller ingen effekt på koncentrationen av lamotrigin
Valproat	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazol
	Karbamazepin	Buproprion
	Etinylöstradiol/levonorgestrel kombination*	Felbamat
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentin
	Fenobarbital	Lakosamid
	Fenytoin	Levetiracetam
	Primidon	Litium
	Rifampicin	Olanzapin
		Oxkarbazepin
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalin
		Topiramat
		Zonisamid

* För doseringsanvisningar (se avsnitt 4.2) samt för kvinnor som använder hormonella antikonceptionsmedel se även Hormonella antikonceptionsmedel i avsnitt 4.4.

Interaktioner med antiepileptiska läkemedel

Valproat, som hämmar glukuronideringen av lamotrigin, minskar metabolismen av lamotrigin och ökar den genomsnittliga halveringstiden för lamotrigin nästan två gånger. Hos patienter som erhåller tilläggsbehandling med valproat ska den tillämpliga behandlingsregimen användas (se avsnitt 4.2).

Vissa antiepileptika (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och primidon) som inducerar cytokrom P450 -enzymer inducerar även UGTs och ökar därför metabolismen av lamotrigin. Hos patienter som erhåller tilläggsbehandling med fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon ska den tillämpliga behandlingsregimen användas (se avsnitt 4.2).

Det har förekommit rapporter om påverkan på centrala nervsystemet som t.ex. yrsel, ataxi, dubbelseende, dimsyn och illamående hos patienter som behandlats med karbamazepin efter att lamotrigin introducerats. Dessa biverkningar försvinner vanligtvis när karbamazepindosen minskas. En liknande effekt sågs under en studie av lamotrigin och oxkarbazepin hos friska vuxna försökspersoner men dosreduktion undersöktes inte.

Det finns litteraturrapporter om minskade lamotriginnivåer då lamotrigin gavs i kombination med oxkarbazepin. Emellertid, i en prospektiv studie av friska vuxna försökspersoner med användning av doser på 200 mg lamotrigin och 1 200 mg oxkarbazepin ändrade oxkarbazepin inte metabolismen av lamotrigin och lamotrigin ändrade heller inte metabolismen av oxkarbazepin. Patienter som får samtidig behandling med oxkarbazepin ska därför inte ges valproat och inducerare av lamotriginglukuronidering som tilläggsbehandling till lamotrigin (se avsnitt 4.2).

I en studie av friska försökspersoner visade sig samtidig administration av felbamat (1 200 mg två gånger dagligen) och lamotrigin (100 mg två gånger dagligen i 10 dagar) inte ha några kliniskt relevanta effekter på farmakokinetiken för lamotrigin.

Baserat på en retrospektiv analys av plasmanivåer hos patienter som erhöll lamotrigin både med och utan gabapentin tycktes gabapentin inte ändra synbar clearance av lamotrigin.

Möjliga interaktioner mellan levetiracetam och lamotrigin bedömdes genom utvärdering av serumkoncentrationer av båda agens i placebokontrollerade kliniska prövningar. Dessa uppgifter tyder på att lamotrigin inte påverkar farmakokinetiken för levetiracetam och att levetiracetam inte påverkar farmakokinetiken för lamotrigin.

Steady-state dalkoncentrationer av lamotrigin i plasma påverkades inte av samtidigt administration av pregabalin (200 mg, 3 gånger dagligen). Det finns inga farmakokinetiska interaktioner mellan lamotrigin och pregabalin.

Topiramat resulterade inte i någon förändring av lamotriginkoncentrationerna i plasma. Administration av lamotrigin resulterade i en 15-procentig ökning av topiramatkoncentrationerna.

I en studie av patienter med epilepsi visade sig samtidig administration av zonisamid (200 till 400 mg/dag) och lamotrigin (150 till 500 mg/dag) i 35 dagar inte ha någon kliniskt relevant effekt på farmakokinetiken för lamotrigin.

Plasmakoncentrationer av lamotrigin påverkades inte av samtidig administrering av lacosamid (200, 400 eller 600 mg/dag) i placebokontrollerade kliniska studier med patienter med partiella anfall.

I en poolad analys av data från tre placebokontrollerade kliniska prövningar som undersökte tilläggsbehandling med perampanel hos patienter med partiella och primära generaliserade tonisk-kloniska anfall, ökade den högsta utvärderade perampanel-dosen (12 mg/dag) lamotrigin clearance med mindre än 10%.

Även om det har rapporterats förändringar i plasmakoncentrationerna av andra antiepileptika har det i kontrollerade studier inte påvisats att lamotrigin påverkar plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade antiepileptika. Bevis från in vitro-studier tyder på att lamotrigin inte tränger undan andra antiepileptika från proteinbindningsställen.

Interaktioner med andra psykoaktiva droger

Litiums farmakokinetik förändrades inte efter administration av 2 g vattenfritt litiumglukonat två gånger dagligen i 6 dagar till 20 friska försökspersoner vid samtidig administration av 100 mg/dag av lamotrigin.

Multipla perorala doser av bupropion hade ingen statistiskt signifikant effekt på farmakokinetiken för lamotrigin efter en singeldos hos 12 försökspersoner och hade endast en liten ökning av AUC för lamotriginglukuronid.

I en studie på friska försökspersoner visades att 15 mg olanzapin reducerade AUC och C_{max} av lamotrigin i medeltal med 24 % respektive 20 %. Lamotrigin på 200 mg påverkade inte farmakokinetiken för olanzapin.

Multipla perorala doser av lamotrigin 400 mg dagligen hade ingen kliniskt signifikant effekt på farmakokinetiken efter en singeldos på 2 mg risperidon hos 14 friska vuxna försökspersoner. Efter samtidig

administration av risperidon 2 mg och lamotrigin rapporterade 12 av de 14 försökspersonerna sömnighet jämfört med 1 av 20 när enbart risperidon gavs och ingen när enbart lamotrigin administerades.

I en studie på 18 vuxna patienter med bipolär sjukdom, med en etablerad behandling av lamotrigin (100-400 mg / dag), ökades dosen aripiprazol från 10 mg / dag till en slutdos på 30 mg / dag under en 7-dagarsperiod, doseringen fortsatte sedan en gång dagligen i ytterligare 7 dagar. En genomsnittlig minskning med ca 10% av C_{max} och AUC för lamotrigin observerades.

In vitro-experiment tydde på att bildandet av lamotrigins huvudmetabolit, 2-N-glukuronid, endast hämmades minimalt av samtidig inkubering med amitriptylin, bupropion, klonazepam, haloperidol eller lorazepam. Dessa experiment tydde också på att metabolismen av lamotrigin sannolikt inte hämmas av klozapin, fluoxetin, fenelzin, risperidon, sertralin eller trazodon. Dessutom tydde en studie av bufuralolmetabolismen med hjälp av humana levermikrosompreparat på att lamotrigin inte skulle minska clearance för läkemedel som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6.

Interaktioner med hormonella antikonceptionsmedel

Inverkan av hormonella antikonceptionsmedel på farmakokinetiken hos lamotrigin
I en studie av 16 kvinnliga försökspersoner gav en dosering med 30 µg etinylöstradiol/150 µg levonorgestrel i ett oralt antikonceptionsmedel av kombinationstyp nästan en fördubbling av oralt clearance för lamotrigin, vilket resulterade i en minskning på i genomsnitt 52 % respektive 39 % av AUC och C_{max} för lamotrigin. Koncentrationerna i serum av lamotrigin ökade under veckan med inaktiv behandling (den ”tablettfria” veckan) med koncentrationer före dosering i slutet av veckan med inaktiv behandling som i genomsnitt var omkring dubbelt så höga som under kombinationsbehandlingen (se avsnitt 4.4). Inga justeringar av de rekommenderade riktlinjerna för dosupptrappning för lamotrigin ska vara nödvändiga enbart baserat på användningen av hormonella antikonceptionsmedel, men underhållsdosen av lamotrigin behöver i de flesta fall ökas eller minskas när kvinnan börjar eller slutar med hormonella antikonceptionsmedel (se avsnitt 4.2).

Inverkan av lamotrigin på farmakokinetiken hos hormonella antikonceptionsmedel
I en studie av 16 kvinnliga försökspersoner hade en steady-state-dos på 300 mg lamotrigin ingen inverkan på farmakokinetiken för etinylöstradiolkomponenten i ett oralt kontraceptionsmedel av kombinationstyp. En måttlig ökning av oralt clearance iakttogs för levonorgestrelkomponenten, vilket resulterade i en genomsnittlig reduktion av AUC på 19 % respektive av C_{max} på 12 % för levonorgestrel. Bestämning av FSH , LH och östradiol i serum under studien indikerade viss minskning av suppression av hormonell aktivitet i ovarierna hos några kvinnor, men bestämning av progesteron i serum tydde på att det inte fanns något hormonellt bevis för ovulation hos någon av de 16 försökspersonerna. Betydelsen av det måttligt ökade clearance av levonorgestrel och förändringarna av FSH och LH i serum på ovulatorisk aktivitet är inte känd (se avsnitt 4.4). Effekter av andra doser än lamotrigin 300 mg/dag har inte undersökts och studier med andra preparat innehållande kvinnliga könshormoner har inte utförts.

Interaktion med andra läkemedel

I en studie av 10 manliga försökspersoner ökade rifampicin clearance av lamotrigin och minskade lamotrigins halveringstid genom induktion av glukuroniderande leverenzymer. Hos patienter som erhåller tilläggsbehandling med rifampicin ska den tillämpliga behandlingsregimen användas (se avsnitt 4.2).

I en studie av friska frivilliga vuxna försökspersoner, minskade atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), givet i 9 dagar, plasma AUC och C_{max} av lamotrigin (100 mg som engångsdos) med ungefär 32 % respektive 6 %. Hos patienter som får samtidig behandling med atazanavir/ritonavir ska lämplig behandlingsregim användas (se avsnitt 4.2).

I en studie av friska försökspersoner minskade lopinavir/ritonavir plasmakoncentrationerna av lamotrigin till ungefär hälften, sannolikt genom induktion av glukuronidering. Hos patienter som erhåller tilläggsbehandling med lopinavir/ritonavir ska den tillämpliga behandlingsregimen användas (se avsnitt 4.2).

I en studie av friska frivilliga vuxna försökspersoner, minskade atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg), givet i 9 dagar, plasma AUC och C_{max} av lamotrigin (100 mg som engångsdos) med ungefär 32 % respektive 6 %. Hos patienter som får samtidig behandling med atazanavir/ritonavir ska lämplig behandlingsregim användas (se avsnitt 4.2).

I en studie av friska försökspersoner minskade paracetamol 1 g (fyra gånger dagligen) plasma AUC och C_{min} av lamotrigin med i genomsnitt 20 % respektive 25 %.

In vitro-data visar att lamotrigin, men inte N(2)-glukuronidmetaboliten, är en hämmare av transportprotein et OCT2 (Organic Cation Transporter 2) vid potentiellt kliniskt relevanta koncentrationer. Dessa data visar att lamotrigin är en hämmare av OCT2, med ett IC50-värde på 53,8 µM. Samtidig administrering av lamotrigin med renalt utsöndrade läkemedel, vilka är substrat för OCT2 (t ex metformin, gabapentin och vareniklin), kan resultera i ökade plasmanivåer av dessa läkemedel. Den kliniska betydelsen av detta har inte säkerställts, men försiktighet bör iakttas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa läkemedel.

4.6 Graviditet och amning

Risk som sammanhänger med antiepileptika i allmänhet

Kvinnor i fertil ålder bör bli föremål för specialistrådgivning. Behovet av antiepileptisk behandling bör ses över när graviditet planeras. Plötslig utsättning av antiepileptisk behandling bör undvikas hos kvinnor som behandlas för epilepsi eftersom detta kan leda till anfallsgenombrott, vilket kan ha allvarliga konsekvenser för både modern och fostret. Monoterapi är att föredra och ska användas i möjligaste mån eftersom, beroende på vilka antiepileptika som används, kan samtidig behandling med flera antiepileptika vara förenad med högre risk för medfödda missbildningar än monoterapi.

Risker som sammanhänger med lamotrigin

Graviditet
En stor mängd data från kvinnor som exponerats för lamotrigin som monoterapi under graviditetens första trimester (fler än 8 700), antyder inte att det finns någon påtagligt ökad risk för större kongenitala missbildningar, inklusive läpp-käk-gomspalt. Djurstudier har påvisat utvecklingstoxicitet (se avsnitt 5.3).

Om behandling med Lamictal bedöms vara nödvändig under graviditet rekommenderas lägsta möjliga terapeutiska dos.

Lamotrigin har en svagt hämmande effekt på dihydrofolsyrareduktas och kan därför teoretiskt leda till ökad risk för embryo-fetal skada genom minskade folsyranivåer. Intag av folsyra kan övervägas vid planering av graviditet och tidigt under graviditet.

Fysiologiska förändringar under graviditeten kan påverka koncentrationen och/eller den terapeutiska effekten av lamotrigin. Sänkta plasmanivåer av lamotrigin under graviditet har rapporterats med en potent iell risk för förlorad anfallskontroll. Efter förlossningen kan lamotriginnivåerna öka snabbt med risk för dosrelaterade biverkningar. Serumkoncentrationerna av lamotrigin bör därför övervakas före, under och efter graviditeten samt kort efter förlossningen. Om nödvändigt ska dosen anpassas så att serumkoncentrationen av lamotrigin behålls på samma nivå som före graviditeten eller anpassas efter kliniskt svar. Dessutom ska dosrelaterade biverkningar övervakas efter förlossningen.

Amning
Lamotrigin har rapporterats passera över i modersmjölk i mycket varierande koncentrationer, vilket resulterar i totala lamotriginnivåer hos spädbarn av upp till ungefär 50 % av mammans. Således kan serumkoncentrationerna hos vissa ammade spädbarn nå nivåer där farmakologiska effekter kan uppstå. De potentiella fördelarna av amning ska vägas mot den eventuella risken för biverkningar hos barnet. Om en kvinna bestämmer sig för att amma samtidigt som hon behandlas med lamotrigin ska barnet kontrolleras med avseende på biverkningar såsom dåsighet, utslag och dålig viktökning.

Fertilitet
Djurexperiment har inte avslöjat nedsatt fertilitet genom lamotrigin (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Eftersom svaret på all behandling med antiepileptika varierar från person till person ska patienter som tar Lamictal för behandling av epilepsi rådfråga sin läkare när det gäller framförande av fordon och epilepsi.

Inga studier har utförts. Två försökspersonsstudier har visat att effekten av lamotrigin på visuell finmotorisk koordination, ögonrörelser, kroppsrörelser och subjektiva sederande effekter inte skiljde sig från placebo.

I kliniska prövningar med lamotrigin har biverkningar av neurologisk karaktär som till exempel yrsel och dubbelseende rapporterats. Patienterna ska därför se hur Lamictal-behandlingen påverkar dem innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna för epilepsi respektive bipolär sjukdom baseras på tillgängliga data från kontrollerade kliniska studier och annan klinisk erfarenhet och listas i tabellen nedan. Frekvenskategorierna härrör från kontrollerade kliniska studier (epilepsi monoterapi (identifieras av †) och bipolär sjukdom (identifieras av §)). Där frekvenskategorierna skiljer sig mellan data från kliniska prövningar av epilepsi och bipolär sjukdom visas den mest konservativa frekvensen. Där inga kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga, har dock frekvenskategorierna erhållits från annan klinisk erfarenhet.

Följande indelning har använts för klassificering av biverkningarna: mycket vanliga (≥1/10), vanliga (≥1/100, <1/10), mindre vanliga (≥1/1 000, <1/100), sällsynta (≥1/10 000, <1/1 000) och mycket sällsynta (<1/10 000), ingen känd frekvens (kan inte beräknas utifrån tillgängliga data).

Organsystem	Biverkning	Frekvens
Blodet och lymfsystemet Lymfadenopati[1]	Hematologiska avvikelser[1] såsom neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, aplastisk anemi, agranulocytos	Mycket sällsynta
		Mycket sällsynt

Organsystem	Biverkning	Frekvens
	Hemofagocyterande syndrom (HLH) (se avsnitt 4.4)	
	Lymfadenopati[1], Pseudolymfom	Ingen känd frekvens
Immunsystemet	Överkänslighetssyndrom[2]	Mycket sällsynta
	Hypogammaglobulinemi	Ingen känd frekvens
Psykiska störningar	Aggressivitet, irritabilitet.	Vanliga
	Konfusion, hallucinationer, tics, (motoriska och/eller ljudliga tics)	Mycket sällsynta
	Mardrömmar	Ingen känd frekvens
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk[†§]	Mycket vanliga
	Sömnighet[†§], yrsel[†§], tremor[†], sömnlöshet[†], agitation[§]	Vanliga
	Ataxi[†]	Mindre vanliga
	Nystagmus[†], aseptisk meningit (se avsnitt 4.4)	Sällsynta
	Ostadighet, motorikstörningar, försämring av Parkinsons sjukdom[3], extrapyramidala biverkningar, koreoatetos[†], ökad anfallsfrekvens	Mycket sällsynta
Ögon	Dubbelseende[†], dimsyn[†]	Mindre vanliga
	Konjunktivit	Sällsynta
Magtarmkanalen	Illamående[†], kräkning[†], diarré[†], mu ntorrhet[§]	Vanliga
Lever och gallvägar	Leversvikt, leverdysfunktion [4], förhöjda leverfunktionsvärden	Mycket sallsynta
Hud och subkutan vävnad	Hudutslag[5†§]	Mycket vanliga
	Alopeci, fotosensitivitetsreaktion	Mindre vanliga
	Stevens–Johnson Syndrom[§]	Sällsynta
	Toxisk epidermal nekrolys	Mycket sällsynta
	Läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)[2]	Mycket sällsynta
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Artralgi[§] Lupusliknande reaktioner	Vanliga Mycket sällsynta
Njurar och urinvägar	Tubulointerstitiell nefrit. Tubulointerstitiell nefrit och uveit.	Ingen känd frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet[†], värk[§], ryggvärk[§]	Vanliga

Beskrivning av vissa biverkningar

[1] Hematologiska avvikelser och lymfadenopati är möjligen kopplade till läkemedelseaktioner med eosinofili och systemiska symtom (DRESS)/överkänslighetssyndromet (se avsnitt ”Varningar och försiktighet” samt "Immunsystemet").

[2] Hudutslag har även rapporterats som en del av detta syndrom, även kallat DRESS. Detta tillstånd är associerat med ett varierande mönster av systemiska symtom med bland annat feber, lymfadenopati, ansiktsödem samt njur-, blod- och leverabnormiteter. Syndromet uppvisar mycket varierande klinisk svårighetsgrad och kan i sällsynta fall leda till disseminerad intravasal koagulation och multiorgansvikt. Det är viktigt att notera att tidiga tecken på överkänslighet (t.ex. feber, lymfadenopati) kan uppträda utan tecken på samtidiga hudreaktioner. Om patienten uppvisar sådana statusfynd och symtom ska patienten omedelbart utvärderas och Lamictal utsättas om inte en annan orsak kan fastställas (se avsnitt 4.4).

[3] Dessa biverkningar har rapporterats under annan klinisk erfarenhet.
Det finns rapporter om att lamotrigin kan förvärra Parkinson-symtom hos patienter med Parkinsons sjukdom samt enstaka rapporter om extrapyramidala biverkningar och koreoatetos hos patienter utan denna bakomliggande sjukdom.

[4] Leverdysfunktion uppträder vanligtvis i samband med överkänslighetsreaktioner men enstaka fall har rapporterats utan tydliga tecken på överkänslighet.

[5] I kliniska studier på vuxna förekom hudutslag hos upp till 8-12 % av patienterna som fick lamotrigin och hos 5-6 % av patienterna som fick placebo. Hudutslagen ledde till att behandlingen med lamotrigin avbröts hos 2 % av patienterna. Hudutslagen, vilka vanligtvis är makupapulära, uppträder i allmänhet inom 8 veckor från behandlingsstart och försvinner vid utsättning av Lamictal (se avsnitt 4.4).

Allvarliga och potentiellt livshotande hudutslag har rapporterats, inkluderande Stevens-Johnsons syndrom och toxisk epidermal nekrolys (Lyells syndrom) och läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Fastän majoriteten av patienterna återhämtar sig då lamotriginbehandlingen sätts ut har vissa patienter fått irreversibel ärrbildning och sällsynta associerade dödsfall har förekommit (se avsnitt 4.4).

Risken för hudutslag förefaller generellt vara starkt kopplad till:

- höga initialdoser av lamotrigin och överskridande av den rekommenderade dosupptrappningen av lamotriginbehandlingen (se avsnitt 4.2)
- samtidig användning av valproat (se avsnitt 4.2).

Det har förekommit rapporter om minskad bentäthet, osteopeni, osteoporos och frakturer hos patienter som står på långtidsbehandling med lamotrigin. Mekanismen genom vilken lamotrigin påverkar benmetabolismen har inte identifierats.

Rapportering av misstänkta biverkningar
Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala

4.9 Överdosering

Symtom och tecken

Akut intag av doser över 10 till 20 gånger den maximala terapeutiska dosen har rapporterats. inklusive dödsfall. Överdosering har resulterat i symtom såsom nystagmus, ataxi, medvetandepåverkan, grand mall-anfall och koma. QRS-breddning (fördröjning av intraventrikulär överledning) och QT-förlängning har också observerats hos överdoserande patienter. Breddning av QRS-durationen på mer än 100 ms kan förknippas med en mer allvarlig toxicitet.

Behandling

Vid överdos ska patienten tas in på sjukhus och ges lämplig stödterapi. Behandling som minskar absorption en (aktivt kol) ska ges om indicerat. Vidare behandling ska ske enligt klinisk indikation, med potentiella effekter på hjärtats retledning i åtanke (se avsnitt 4.4).Användning av intravenös lipidterapi kan övervägas vid behandling av kardiotoxicitet som svarar otillräckligt på natriumbikarbonat. Det finns ingen erfarenhet av hemodialys som behandling vid överdosering. Hos sex försökspersoner med njursvikt som gavs hemodialys i 4 timmar avlägsnades 20 % av lamotriginet i kroppen (se avsnitt 5.2).

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: övriga antiepileptika, ATC kod: N03AX09.

Verkningsmekanism

Resultat från farmakodynamiska studier tyder på att lamotrigin är en användnings- och spänningsberoende blockerare av spänningsstyrda natriumkanaler. Det hämmar ihållande repetitiva urladdningar av neuroner och hämmar frisättning av glutamat (den neurotransmittor som spelar en nyckelroll för att framkalla epileptiska anfall). Dessa effekter bidrar sannolikt till de antikonvulsiva egenskaperna hos lamotrigin.

Däremot har de mekanismer genom vilka lamotrigin utövar sin terapeutiska verkan vid bipolär sjukdom inte fastställts, men det är sannolikt att interaktion med spänningsstyrda natriumkanaler spelar en viktig roll.

Farmakodynamiska effekter

I tester som utformats för utvärdering av läkemedels effekter på det centrala nervsystemet skiljde sig inte resultat som erhölls med doser på 240 mg lamotrigin som administrerades till friska försökspersoner från placebo, medan såväl 1 000 mg fenytoin som 10 mg diazepam signifikant försämrade visuell finmotorisk koordination och ögonrörelser, ökade kroppsrörelserna och gav subjektiva sederande effekter.

I en annan studie försämrade perorala singeldoser på 600 mg karbamazepin signifikant visuell finmotorisk koordination och ögonrörelser, samtidigt som såväl kroppsrörelser som hjärtfrekvens ökade, medan resultat med lamotrigin vid doser på 150 mg och 300 mg inte skiljde sig från placebo.

Studie på effekten av lamotrigin på hjärtöverledning
En studie av friska vuxna försökspersoner utvärderade effekten av upprepade lamotrigindoser (upp till 400 mg/dag) på hjärtöverledning enligt bedömning med ett 12-avlednings EKG. Lamotrigin hade ingen kliniskt signifikant effekt på QT-intervallet jämfört med placebo.

Klinisk effekt och säkerhet

Prevention av stämningsepisoder hos patienter med bipolär sjukdom
Effekten av lamotrigin för prevention av stämningsepisoder hos patienter med bipolär I sjukdom har utvärderats i två studier.

Studien SCAB2003 var en multicenter, dubbelblind, dubbel-dummy, placebo- och litiumkontrollerad, randomiserad fast dos-utvärdering av långsiktig prevention av återfall och återkomst av depression och/eller mani hos patienter med bipolär I sjukdom som nyligen upplevt eller för tillfället upplevde en egentlig depressionsepisod. Efter stabilisering med lamotrigin i monoterapi eller kombinationsterapi tilldelades patienterna slumpvis en av fem behandlingsgrupper: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dag), litium (serumnivåer på 0,8 till 1,1 mmol/l) eller placebo i högst 76 veckor (18 månader). Primär endpoint var ”Time to Intervention for a Mood Episode (TIME)” där intervention innebar ytterligare farmakoterapi eller elektrokonvulsiv behandling (ECT). Studie SCAB2006 hade en liknande design som studie SCAB2003 men skilde sig från studie SCAB2003 genom att den utvärderade en flexibel dos av lamotrigin (100 till 400 mg/dag) och inklusion av patienter med bipolär I sjukdom som nyligen eller för tillfället upplevde maniska episoder. Resultaten visas i tabell 7.

Tabell 7: Sammanfattning av resultat från studier som undersökt effekten av lamotrigin för att förebygga stämningsepisoder hos patienter med bipolär I sjukdom.

Andelen patienter som var fria från stämningsepisoder vid vecka 76						
	Studie SCAB2003 Bipolär I			**Studie SCAB2006 Bipolär I**		
Inklusionskriterie	Egentlig depressionsepisod			Manisk episod		
	Lamotrigin	Litium	Placebo	Lamotrigin	Litium	Placebo
Interventionsfri	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Log-rank test p-värde	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Depressionsfri	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Log-rank test p-värde	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Fri från mani	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Log-rank test p-värde	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

I stödanalyser av tid till första depressionsepisod och tid till första maniska/hypomaniska eller blandade episod hade de lamotriginbehandlade patienterna signifikant längre tid till den första depressionsepisoden än placebopatienterna och behandlingsskillnaden med avseende på tid till maniska/hypomaniska eller blandade episoder var inte statistiskt signifikant.

Effekten av lamotrigin i kombination med humörstabiliserare har inte studerats tillräckligt.

Pediatrisk population

Barn från 1 till 24 månaders ålder
Effekten och säkerheten av tilläggsbehandling vid partiella anfall hos patienter från 1 till 24 månaders ålder har utvärderats i en liten dubbelblind placebokontrollerad utsättningsstudie. Behandling påbörjades hos 177 försökspersoner med ett dostitreringsschema liknande det för barn från 2 till 12 års ålder. Lamotrigin 2 mg tabletter är den lägsta tillgängliga styrkan och därför anpassades det standardiserade dosschemat i vissa fall under titreringsfasen (till exempel genom att ge en 2 mg tablett varannan dag när den beräkande dosen var mindre än 2 mg). Serumnivåer mättes i slutet av titreringsvecka 2 och antingen minskades eller ökades inte påföljande dos om koncentrationen översteg 0,41 µg/ml, som är den förväntade koncentrationen hos vuxna vid denna tidpunkt. Dosreduktion med upp till 90 % var nödvändig hos vissa patienter vid slutet av vecka 2. Trettioåtta försökspersoner som svarade (> 40 % minskning av anfallsfrekvensen) randomiserades till placebo eller fortsatt behandling med lamotrigin. Andelen försökspersoner med behandlingssvikt var 84 % (16/19 försökspersoner) i placeboarmen och 58 % (11/19 försökspersoner) i lamotriginarmen. Skillnaden var inte statisktiskt signifikant: 26,3 %, CI 95 % -2,6 % <> 50,2 %, p=0,07.

Totalt 256 försökspersoner från 1 till 24 månaders ålder har fått lamotrigin i dosintervallet 1 till 15 mg/kg/dag i upp till 72 veckor. Säkerhetsprofilen för lamotrigin hos barn från 1 månad till 2 års ålder var liknande den för äldre barn förutom att kliniskt signifikant försämring av anfall (>=50 %) rapporterades oftare hos barn under 2 års ålder (26 %) jämfört med äldre barn (14 %).

Lennox-Gastaut syndrom
Det finns inga data för monoterapi vid anfall förknippat med Lennox-Gastaut syndrom.

Prevention av stämningsepisoder hos barn (10-12 år) och ungdomar (13-17 år)

En multicenter, parallellgrupp, placebokontrollerad, dubbelblind, randomiserad utsättningsstudie, utvärderade effekten och säkerheten av lamotrigin som tillägg för underhållsbehandling för att fördröja stämningsepisoder hos barn och ungdomar av båda könen (ålder 10-17 år) som hade diagnostiserats med bipolär sjukdom, typ 1, och som blivit symtomfria eller förbättrats från en bipolär episod under behandling med lamotrigin i kombination med samtidig antipsykotika eller andra humörstabiliserande läkemedel. Resultatet av den primära effektanalysen (tiden till uppkomst av en bipolär händelse - TOBE) nådde ej statistisk signifikans (p=0.0717), så effekt kunde ej visas. Dessutom visade säkerhetsresultat ökad rapportering av självmordsbeteende hos patienter som behandlades med lamotrigine: 5 % (4 patienter) i lamotrigine armen jämfört med 0 i placebogruppen (se avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lamotrigin absorberas snabbt och fullständigt från tarmen utan någon signifikant första-passage-metabolism. Maximala plasmakoncentrationer uppnås ca 2,5 timmar efter peroral administration av lamotrigin. Tiden till maximal koncentration fördröjs något efter födointag men absorptionsomfattningen

påverkas inte. Maximala koncentrationer vid steady-state varierar avsevärt mellan olika personer men hos en och samma person varierar koncentrationerna sällan.

Distribution

Bindningen till plasmaproteiner uppgår till ca 55 %. Det är mycket osannolikt att undanträngning från plasmaproteiner skulle resultera i toxicitet.

Distributionsvolymen är 0,92 till 1,22 l/kg.

Metabolism

UDP glukuronyltransferaser har identifierats som de enzymer som ansvarar för lamotriginmetabolismen. Lamotrigin inducerar sin egen metabolism i måttlig omfattning beroende på dos. Det finns dock inget bevis för att lamotrigin påverkar farmakokinetiken för andra antiepileptika och uppgifter tyder på att det är osannolikt att det förekommer interaktioner mellan lamotrigin och läkemedel som metaboliseras av cytokrom P_{450}-enzymer.

Eliminering

Synbart plasmaclearance hos friska personer är omkring 30 ml/min. Clearance för lamotrigin är huvudsakligen metaboliskt med efterföljande eliminering av glukoronidkonjugerat material i urinen. Mindre än 10 % utsöndras oförändrat i urinen. Endast omkring 2 % av lamotriginrelaterat material utsöndras i feces . Clearance och halveringstid är dosoberoende. Den synbara plasmahalveringstiden hos friska personer uppskattas till omkring 33 timmar (intervall 14 till 103 timmar). I en studie av personer med Gilberts syndrom var synbart genomsnittligt clearance nedsatt med 32 % jämfört med normala kontroller men värdena ligger inom intervallet för befolkningen i allmänhet.

Halveringstiden för lamotrigin påverkas i hög grad av annan samtidig medicinering. När glukuronidenzyminducerande läkemedel såsom karbamazepin eller fenytoin ges samtidigt minskar halveringstiden för lamotrigin till ca 14 timmar, medan den ökar till ett genomsnitt på ca 70 timmar vid samtidig administrering av enbart valproat (se avsnitt 4.2).

Linjäritet

Farmakokinetiken för lamotrigin är linjär upp till 450 mg, den högsta singeldos som testats.

Särskilda patientpopulationer

Barn
Clearance justerat efter kroppsvikt är högre hos barn än hos vuxna med de högsta värdena hos barn under 5 år. Halveringstiden för lamotrigin är vanligen kortare hos barn än hos vuxna med ett medelvärde på ca 7 timmar då det ges tillsammans med enzyminducerande läkemedel såsom karbamazepin och fenytoin och ökar till medelvärden på 45 till 50 timmar när det administreras tillsammans med enbart valproat (se avsnitt 4.2).

Barn från 2 till 26 månader
Hos 143 barnpatienter i åldrarna 2 till 26 månader som vägde 3 till 16 kg och som fick motsvarande oral dos per kg kroppssvikt som barn äldre än 2 år var clearance reducerat jämfört med äldre barn med samma kroppsvikt. Genomsnittlig halveringstid uppskattades till 23 timmar hos barn yngre än 26 månader

behandlade med enzyminducerare, 136 timmar vid samtidig administrering med valproat och 38 timmar hos patienter som inte behandlades med enzyminducerare/-hämmare. Den interindividuella variationen för oralt clearance var hög i gruppen barnpatienter i åldrarna 2 till 26 månader (47 %). De beräknade serumkoncentrationsnivåerna hos barn från 2 till 26 månader var generellt av samma omfattning som de för äldre barn, fastän högre Cmax-nivåer sannolikt ses hos en del barn med en kroppsvikt under 10 kg.

Äldre
Resultaten av en populationsfarmakokinetisk analys som omfattade såväl unga som äldre patienter med epilepsi som deltog i samma prövningar, tydde på att clearance för lamotrigin inte ändras i någon kliniskt relevant omfattning. Efter enstaka doser minskade synbart clearance med 12 % från 35 ml/min vid 20 års ålder till 31 ml/min vid 70 år. Minskningen efter 48 veckors behandling var 10 % från 41 till 37 ml/min mellan den unga och äldre gruppen. Dessutom studerades farmakokinetiken för lamotrigin hos 12 friska äldre personer efter en singeldos på 150 mg. Genomsnittligt clearance hos äldre (0,39 ml/min/kg) ligger inom det intervall för genomsnittliga clearancevärden (0,31 till 0,65 ml/min/kg) som erhållits i nio studier med icke-äldre vuxna efter singeldoser på 30 till 450 mg.

Nedsatt njurfunktion
Tolv försökspersoner med kronisk njursvikt och ytterligare sex personer som genomgick hemodialys gavs en singeldos på 100 mg lamotrigin. Genomsnittligt clearance var 0,42 ml/min/kg (kronisk njursvikt), 0,33 ml/min/kg (mellan hemodialys) och 1,57 ml/min/kg (under hemodialys) jämfört med 0,58 ml/min/kg hos friska försökspersoner. Genomsnittlig halveringstid i plasma var 42,9 timmar (kronisk njursvikt), 57,4 timmar (mellan hemodialys) och 13,0 timmar (under hemodialys) jämfört med 26,2 timmar hos friska försökspersoner. I genomsnitt eliminerades omkring 20 % (intervall = 5,6 till 35,1) av lamotriginmängden i kroppen under en 4 timmars hemodialys. För denna patientgrupp ska initialdoser av lamotrigin baseras på de läkemedel som patienten använder samtidigt. Reducerade underhållsdoser kan vara effektivt för patienter med signifikant nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Nedsatt leverfunktion
En farmakokinetisk studie med singeldos utfördes med 24 försökspersoner med olika grad av nedsatt leverfunktion och 12 friska försökspersoner som kontroller. Medianvärdet för synbart clearance av lamotrigin var 0,31, 0,24 eller 0,10 ml/min/kg hos patienter med nedsatt leverfunktion av grad A, B eller C (Child Pugh-klassificering) jämfört med 0,34 ml/min/kg hos de friska kontrollpersonerna. Initial-, upptrappnings- och underhållsdoser ska i allmänhet reduceras hos patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Icke-kliniska data visar inte några särskilda risker för människa baserat på studier avseende säkerhetsfarmakologi, toxicitet vid upprepade doser, gentoxicitet, och karcinogen potential.

I studier av reproduktions- och utvecklingstoxicitet hos gnagare och kaniner observerades inga teratogena effekter. Däremot observerades minskad fostervikt och fördröjd förbening vid exponeringsnivåer som var lägre än eller jämförbara med förväntad klinisk exponering. Eftersom högre exponeringsnivåer inte kunde testas hos djur på grund av maternell toxicitet har lamotrigins teratogena potential inte kartlagts vid doser överstigande den som ses vid klinisk exponering.

Hos råttor observerades ökad fetal såväl som postnatal mortalitet när lamotrigin gavs sent under dräktighetstiden och under den tidiga postnatala perioden. Dessa effekter sågs vid exponeringar som var lägre än förväntad klinisk exponering.

Hos unga råttor iakttogs en effekt på inlärning i Biels labyrinttest, någon försening av balanopreputial separation och vaginal öppenhet samt minskad postnatal ökning av kroppsvikten hos F1-djur vid exponeringar som var lägre än de terapeutiska exponeringarna hos vuxna människor, baserat på kroppsytan.

Djurexperiment har inte avslöjat nedsatt fertilitet genom lamotrigin. Lamotrigin minskade folsyranivåerna hos råttfoster. Folsyrabrist antas öka risken för medfödda missbildningar hos både djur och människa.

Lamotrigin orsakade en dosrelaterad inhibition av hERG-kanalström i humana njurceller från embryon. IC50 var omkring nio gånger över den maximala terapeutiska fria koncentrationen. Lamotrigin orsakade inte QT -förlängning hos djur vid exponeringar upp till cirka två gånger den maximala terapeutiska fria koncentrationen. I en klinisk studie sågs ingen kliniskt signifikant effekt av lamotrigin på QT-intervallet hos friska vuxna försökspersoner (se avsnitt 5.1).

In vitro-tester visade att lamotrigin uppvisar klass IB-antiarytmisk aktivitet vid terapeutiskt relevanta koncentrationer. Lamotrigin hämmar natriumkanalerna i hjärtat hos människa med en snabb onset-offset-kinetik och starkt spänningsberoende i enlighet med andra klass IB-antiarytmika. Vid en grundlig QT-studie med friska individer som fick lamotrigin vid terapeutiska doser förlångsammades inte ventrikulär överledning (breddökat QRS); men hos patienter med kliniskt betydelsefull strukturell eller funktionell hjärtsjukdom kan lamotrigin potentiellt förlångsamma ventrikulär överledning (breddökat QRS) och inducera proarytmi (se avsnitt 4.4).

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tabletter:
Laktosmonohydrat
Mikrokristallin cellulosa
Povidon K30
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Gul järnoxid (E172)
Magnesiumstearat

Tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Kalciumkarbonat
Lågsubstituerad hydroxipropylcellulosa
Aluminiummagnesiumsilikat
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Povidon K30
Sackarinnatrium
Magnesiumstearat
Svartvinbärsarom

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Blisterförpackning
25, 50, 100 och 200 mg tabletter

5, 25, 50, 100 och 200 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
3 år.

Burkförpackning
5 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
3 år.

2 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

25 mg tabletter:
Blister av PVC/aluminiumfolie eller blister av barnsäker PVC/aluminiumfolie.
Förpackningar om 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 eller 100 tabletter.
Blister av PVC/aluminiumfolie.
Upptrappningsförpackning om 21 eller 42 tabletter.

50 mg tabletter:
Blister av PVC/aluminiumfolie eller blister av barnsäker PVC/aluminiumfolie/papper.
Förpackningar om 14, 28, 30, 42, 56, 90, 98 eller 100 tabletter.
Blister av PVC/aluminiumfolie.
Upptrappningsförpackning om 42 tabletter.

100 mg tabletter:
Blister av PVC/aluminiumfolie eller blister av barnsäker PVC/aluminiumfolie/papper.
Förpackningar om 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98 eller 100 tabletter.

200 mg tabletter:
Blister av PVC/aluminiumfolie eller blister av barnsäkra PVC/aluminiumfolie/papper.
Förpackningar om 28, 30, 42, 56 eller 100 tabletter.

2 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
HDPE-burk med barnskyddande/manipuleringssäker förslutning.
Förpackningar om 30 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

5 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Blister av PVC/PVdC/aluminiumfolie.
Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 42, 50 eller 56 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

5 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
HDPE-burk med barnskyddande/manipuleringssäker förslutning.
Förpackningar om 14, 28, 30, 42, 56 eller 60 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

25 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Blister av PVC/PVdC/aluminiumfolie eller barnskyddande blister av PVC/PVdC/ aluminiumfolie/papper.
Förpackningar om 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 eller 60 dispergerbara tabletter/tuggtabletter.

50 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Blister av PVC/PVdC/aluminiumfolie eller barnskyddande blister av PVC/PVdC/ aluminiumfolie/papper. Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

100 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Blister av PVC/PVdC/aluminiumfolie eller barnskyddande blister av PVC/PVdC/ aluminiumfolie/papper. Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

200 mg tuggtabletter/dispergerbara tabletter:
Blister av PVC/PVdC/aluminiumfolie eller barnskyddande blister av PVC/PVdC/ aluminiumfolie/papper. Förpackningar om 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tuggtabletter/dispergerbara tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

GlaxoSmithKline AB
Box 516
169 29 Solna
Sverige

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Tabletter:
25 mg: 12008
50 mg: 12009
100 mg: 12010
200 mg: 12011

Dispergerbara tabletter/tuggtabletter:
2 mg: 16321
5 mg: 12790
25 mg: 12791
50 mg: 13028
100 mg: 12792
200 mg: 13029

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Första godkännandet:
Tabletter:
1994-01-28
Dispergerbara tabletter/tuggtabletter:
5 mg, 25 mg och 100 mg: 1995-08-02

50 mg och 200 mg: 1996-05-02
2 mg: 2001-05-18
Datum för den senaste förnyelsen:
Tabletter:2008-10-13
Dispergerbara tabletter/tuggtabletter:5 mg, 25 mg och 100 mg: 2008-10-13
50 mg och 200 mg: 2008-10-13
2 mg: 2008-10-13

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-01-04