

## 1. LEGEMIDLETS NAVN

Lamictal 2 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.  
Lamictal 5 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.  
Lamictal 25 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.  
Lamictal 50 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.  
Lamictal 100 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.  
Lamictal 200 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Lamictal tyggetabletter/dispergerbare tabletter

Hver Lamictal 2 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 2 mg lamotrigin.  
Hver Lamictal 5 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 5 mg lamotrigin.  
Hver Lamictal 25 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 25 mg lamotrigin.  
Hver Lamictal 50 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 50 mg lamotrigin.  
Hver Lamictal 100 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 100 mg lamotrigin.  
Hver Lamictal 200 mg tyggetablett/dispergerbar tablett inneholder 200 mg lamotrigin.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## 3. LEGEMIDDELFORM

Tyggetablett/dispergerbar tablett.

2 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, runde tabletter på 4,8 mm med solbærlukt. Den ene siden har en fasettslipt kant og er markert med "LTG" over "2"-tallet. Den andre siden er markert med to rettvinklet overlappende superellipser. Tablettene kan være noe spraglete.

5 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, avlange, bikonvekse tabletter (største akse på 8,0 mm, minste akse på 4,0 mm) med solbærlukt, markert med "GS CL2" på den ene siden og "5" på den andre siden. Tablettene kan være noe spraglete.

25 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, mangeflatet, superelliptiske tabletter på 5,2 mm med solbærlukt, markert med "GSCL5" på den ene siden og "25" på den andre siden. Tablettene kan være noe spraglete.

50 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, mangeflatet, superelliptiske tabletter på 6,6 mm med solbærlukt, markert med "GSCX7" på den ene siden og "50" på den andre siden. Tablettene kan være noe spraglete.

100 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, mangeflatet, superelliptiske tabletter på 8,3 mm med solbærlukt, markert med "GSCL7" på den ene siden og "100" på den andre siden. Tablettene kan være noe spraglete.

200 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

Hvite til gråhvite, mangeflatet, superelliptiske tabletter på 10,4 mm med solbærlukt, markert med "GSEC5" på den ene siden og "200" på den andre siden. Tablettene kan være noe spraglete.

## 4. KLINISKE OPPLYSNINGER

### 4.1 Indikasjoner

#### Epilepsi

##### *Voksne og ungdom over 13 år*

- Kombinasjonsbehandling eller monoterapi ved partielle og generaliserte anfall, inkludert tonisk-kloniske anfall.
- Anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom. Lamictal er brukt i kombinasjonsbehandling, men kan være det første antiepileptiske legemidlet til å begynne med ved Lennox-Gastaut syndrom.

##### *Barn og ungdom 2-12 år*

- Kombinasjonsbehandling ved partielle og generaliserte anfall, inkludert tonisk-kloniske anfall og anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom.
- Monoterapi ved typiske absensanfall.

#### Bipolar lidelse

##### *Voksne over 18 år*

- Forebygging av depressive episoder hos pasienter med bipolar I lidelse, som hovedsakelig opplever depressive episoder (se pkt. 5.1).

Lamictal er ikke indisert til akutt behandling av maniske eller depressive episoder.

### 4.2 Dosering og administrasjonsmåte

#### Dosering

Lamictal tyggetabletter/dispergerbare tabletter kan tygges, dispergeres i en liten mengde vann (vannet bør minst dekke hele tablett) eller svelges hele med litt vann. Ikke forsøk å administrere delmengder av tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

Hvis beregnet lamotrigindose ikke gir et helt antall tabletter (f.eks. ved behandling av barn med epilepsi eller pasienter med nedsatt leverfunksjon), skal administrert dose rundes ned til et helt antall tabletter.

#### *Gjenopptatt behandling*

Forskrivere skal utrede behov for doseøkning til vedlikeholdsdose når Lamictal gjenopptas hos pasienter som tidligere har avsluttet behandling. Dette fordi risiko for alvorlig hudutslett er assosiert med høye startdoser og overskridelse av anbefalt doseøkning av lamotrigin (se pkt. 4.4). Jo lengre tidsintervall siden forrige dose, dess mer hensyn skal tas til økning av vedlikeholdsdose. Når intervall siden lamotriginseponering overstiger fem halveringstider (se pkt. 5.2), bør Lamictal generelt titreres til vedlikeholdsdose i samsvar med gitt doseringsplan.

Det anbefales at Lamictal ikke gjenopptas hos pasienter som har seponert behandling grunnet hudutslett assosiert med tidligere lamotriginbehandling, med mindre potensiell nytte klart oppveier risiko.

#### *Epilepsi*

Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser for voksne og ungdom over 13 år (Tabell 1) og for barn og ungdom 2-12 år (Tabell 2) er gitt under. Startdose og videre doseøkning bør ikke overskrides grunnet risiko for hudutslett (se pkt. 4.4).

Når andre antiepileptika seponeres eller andre antiepileptika/legemidler legges til behandlingsregimer med lamotrigin, bør det vurderes hvilken effekt disse kan ha på farmakokinetikken av lamotrigin (se pkt. 4.5).

*Tabell 1: Voksne og ungdom over 13 år – anbefalt dosering ved epilepsi*

Behandlingsregime	Uke 1 og 2	Uke 3 og 4	Vanlig vedlikeholdsdose
<b>Monoterapi:</b>	25 mg/dag (en gang daglig)	50 mg/dag (en gang daglig)	100 - 200 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 50-100 mg hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås.  500 mg/dag har vært nødvendig for optimal effekt hos noen pasienter.
<b>Kombinasjonsbehandling MED valproat</b> (hemmer av lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5):			
Dette doseringsregimet skal anvendes med valproat, uavhengig av annen samtidig legemiddelbruk.	12,5 mg/dag (gitt som 25 mg hver annen dag)	25 mg/dag (en gang daglig)	100 - 200 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 25-50 mg hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås.
<b>Kombinasjonsbehandling UTEN valproat og MED legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5)			
Dette doseringsregimet skal anvendes uten valproat, men ved samtidig behandling med:  Fenytoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	50 mg/ dag (en gang daglig)	100 mg/dag (fordelt på to doser)	200 - 400 mg/dag (fordelt på to doser)  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 100 mg hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås.  700 mg/dag har vært nødvendig for å oppnå ønsket effekt hos noen pasienter.
<b>Kombinasjonsbehandling UTEN valproat og UTEN legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5)			

Dette doseringsregimet skal anvendes med legemidler som ikke signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering	25 mg/dag (en gang daglig)	50 mg/dag (en gang daglig)	100-200 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 50 - 100 mg hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås.
Hos pasienter som bruker legemidler hvor farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin er ukjent (se pkt. 4.5), bør doseringsregime anbefalt for lamotrigin ved samtidig bruk av valproat anvendes.			

*Tabell 2: Barn og ungdom 2-12 år – anbefalt behandlingsregime ved epilepsi (total dagsdose i mg/kg kroppsvekt/dag) \*\**

Behandlingsregime	Uke 1 og 2	Uke 3 og 4	Vanlig vedlikeholdsdose
<b>Monoterapi ved typiske absensanfall:</b>	0,3 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)	0,6 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)	1 - 15 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser).  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 0,6 mg/kg/dag hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås, med en maksimal vedlikeholdsdose på 200 mg/dag.
<b>Kombinasjonsbehandling MED valproat</b> (hemmer av lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5):			
Dette doseringsregimet skal anvendes med valproat, uavhengig av annen samtidig legemiddelbruk.	0,15 mg/kg/dag* (en gang daglig)	0,3 mg/kg/dag (en gang daglig)	1 - 5 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser).  For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 0,3 mg/kg/dag hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås, med en maksimal vedlikeholdsdose på 200 mg/dag.
<b>Kombinasjonsbehandling UTEN valproat og MED legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5)			

<p>Dette doseringsregimet skal anvendes uten valproat men ved samtidig behandling med:</p> <p>Fenytoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir</p>	<p>0,6 mg/kg/dag (fordelt på to doser)</p>	<p>1,2 mg/kg/dag (fordelt på to doser)</p>	<p>5-15 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)</p> <p>For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 1,2 mg/kg/dag hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås, med en maksimal vedlikeholdsdose på 400 mg/dag.</p>
<p><b>Kombinasjonsbehandling UTEN valproat og UTEN legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering (se pkt. 4.5)</b></p>			
<p>Dette doseringsregimet skal anvendes med legemidler som ikke signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering</p>	<p>0,3 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)</p>	<p>0,6 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)</p>	<p>1 - 10 mg/kg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)</p> <p>For å oppnå vedlikeholdsdose kan dosen økes med maksimalt 0,6 mg/kg/dag hver 1 - 2 uke inntil optimal effekt oppnås, med en maksimal vedlikeholdsdose på 200 mg/dag.</p>
<p>Hos pasienter som bruker legemidler hvor farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin er ukjent (se pkt. 4.5), bør doseringsregime anbefalt for lamotrigin ved samtidig bruk av valproat anvendes.</p> <p>* MERK:- Dersom beregnet daglig dose hos pasienter som bruker valproat er 1 mg eller mer, men mindre enn 2 mg, kan Lamictal 2 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter tas annenhver dag de to første ukene. Dersom beregnet daglig dose hos pasienter som bruker valproat er mindre enn 1 mg bør Lamictal ikke brukes. IKKE forsøk å administrere delmengder av tyggetabletter/dispergerbare tabletter.</p>			

\*\* Dersom beregnet dose av lamotrigin ikke oppnås ved å bruke hele tabletter, skal dosen rundes ned til nærmeste hele tablett.

For å sikre at terapeutisk dose opprettholdes må barnets vekt monitoreres, og dosen endres ved vektendring. Det er sannsynlig at pasienter i alderen 2-6 år vil behøve en vedlikeholdsdose i den høyere enden av anbefalt skala.

Dersom epileptisk anfallskontroll oppnås med kombinasjonsbehandling kan andre antiepileptika seponeres og pasienter kan fortsette med Lamictal monoterapi.

#### Barn under 2 år

Data er begrenset vedrørende effekt og sikkerhet av lamotrigin som kombinasjonsbehandling av partielle anfall hos barn i alderen 1 måned-2 år (se pkt. 4.4). Det finnes ikke data for barn under 1 måned. Lamictal er derfor ikke anbefalt brukt hos barn under 2 år. Dersom, basert på klinisk behov, behandling likevel utføres, se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2.

#### *Bipolar lidelse*

Anbefalt doseøkning og vedlikeholdsdoser for voksne over 18 år er gitt i tabeller under. Oversikt for bytte av legemiddel omfatter doseøkning av lamotrigin til en stabiliserende vedlikeholdsdose over seks uker (Tabell 3), deretter kan andre psykotrope legemidler og/eller antiepileptika seponeres hvis

klinisk indisert (Tabell 4). Dosejusteringer ved tillegg av et annet psykotropt legemiddel og/eller antiepileptikum er også gitt (Tabell 5). Grunnet risiko for hudutslett bør startdose og videre doseøkning ikke overstiges (se pkt. 4.4).

*Tabell 3: Voksne over 18 år – anbefalt doseøkning til stabiliserende total daglig vedlikeholdsdose ved behandling av bipolar lidelse*

Behandlingsregime	Uke 1 og 2	Uke 3 og 4	Uke 5	Mål: Stabiliserende dose (uke 6)*
<b>Monoterapi med lamotrigin ELLER kombinasjonsbehandling UTEN valproat og UTEN legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering (se pkt. 4.5):</b>				
Dette doseringsregimet skal anvendes med andre legemidler som ikke signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering.	25 mg/dag (en gang daglig)	50 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)	100 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)	200 mg/dag – vanlig måldose for optimal effekt (en gang daglig eller fordelt på to doser).  Doser i området 100 - 400 mg/dag brukt i kliniske studier.
<b>Kombinasjonsbehandling MED valproat (hemmer av lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5):</b>				
Dette doseringsregimet skal anvendes med valproat, uavhengig av annen samtidig legemiddelbruk.	12,5 mg/dag (gitt som 25 mg annenhver dag)	25 mg/dag (en gang daglig)	50 mg/dag (en gang daglig eller fordelt på to doser)	100 mg/dag - vanlig måldose for optimal effekt (en gang daglig eller fordelt på to doser).  Maksimal dose 200 mg/dag kan brukes avhengig av klinisk respons.
<b>Kombinasjonsbehandling UTEN valproat og MED legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering (se pkt. 4.5)</b>				
Dette doseringsregimet skal benyttes uten valproat men ved samtidig behandling med:  Fenytoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	50 mg/dag (en gang daglig)	100 mg/dag (fordelt på to doser)	200 mg/dag (fordelt på to doser)	300 mg/dag i uke 6 Dersom nødvendig økes måldose til 400 mg/dag i uke 7 for å oppnå optimal effekt (fordelt på to doser).
Hos pasienter som bruker legemidler hvor farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin er ukjent (se pkt. 4.5), bør doseringsregime anbefalt for lamotrigin ved samtidig bruk av valproat anvendes.				

\*Stabiliserende måldose vil avhenge av klinisk respons.

Tabell 4 – Voksne over 18 år—stabiliserende total daglig vedlikeholdsdose etter seponering av andre legemidler for behandling av bipolar lidelse

Etter at stabiliserende daglig vedlikeholdsdose er oppnådd, kan andre legemidler seponeres som vist under.

Behandlingsregime	Nåværende stabiliserende lamotrigindose (før seponering)	Uke 1 (seponeringsstart)	Uke 2	Uke 3 og videre*
<b>Seponering av valproat</b> (hemmer av lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5), avhengig av opprinnelig lamotrigindose:				
Når valproat seponeres dobles stabiliserende dose. Økning i dose skal ikke overstige mer enn 100 mg/uke.	100 mg/dag	200 mg/dag	Dosen vedlikeholdes (200 mg/dag) (fordelt på to doser)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Dosen vedlikeholdes (400 mg/dag)
<b>Seponering av legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5), avhengig av opprinnelig lamotrigindose:				
Dette doseringsregimet skal brukes når følgende legemiddel seponeres:  Fenytoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	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
<b>Seponering av legemidler som IKKE signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5):				
Dette doseringsregimet skal anvendes ved seponering av andre legemidler som ikke signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering.	Vedlikehold måldose oppnådd ved doseøkning (200 mg/dag, fordelt på to doser) (doseringsområde 100 - 400 mg/dag)			
Hos pasienter som bruker legemidler hvor farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin er ukjent (se pkt. 4.5), anbefales det for Lamictal å initielt opprettholde nåværende dosering, og tilpasse behandlingen med Lamictal basert på klinisk respons.				

\*Dosen kan økes til 400 mg/dag ved behov.

Tabell 5: Voksne over 18 år - justering av daglig lamotrigindosering etter tillegg av andre legemidler for behandling av bipolar lidelse

Det er ingen klinisk erfaring med justering av daglig lamotrigindosering etter tillegg av andre legemidler. Imidlertid, basert på interaksjonsstudier med andre legemidler, kan følgene anbefalinger gjøres:

Behandlingsregime	Nåværende stabiliserende lamotrigindose (før tillegg)	Uke 1 (Tilleggsstart)	Uke 2	Uke 3 og videre
<b>Tillegg av valproat</b> (hemmer av lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5), avhengig av opprinnelig lamotrigindose:				
Dette doseringsregimet skal brukes når valproat legges til, uavhengig av andre legemidler	200 mg/dag	100 mg/dag	Dosen vedlikeholdes (100 mg/dag)	
	300 mg/dag	150 mg/dag	Dosen vedlikeholdes (150 mg/dag)	
	400 mg/dag	200 mg/dag	Dosen vedlikeholdes (200 mg/dag)	
<b>Tillegg av legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering hos pasienter som IKKE bruker valproat</b> (se pkt. 4.5), avhengig av opprinnelig lamotrigindose:				
Dette doseringsregimet skal brukes når følgende legges til uten valproat:  Fenytoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	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
<b>Tillegg av legemidler som IKKE signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering</b> (se pkt. 4.5):				
Dette doseringsregimet skal brukes når andre legemidler som ikke signifikant hemmer eller induserer lamotrigin-glukuronidering legges til.	Vedlikehold måldose oppnådd ved doseøkning (200 mg/dag, doseringsområde 100 - 400 mg/dag)			
Hos pasienter som bruker legemidler hvor farmakokinetisk interaksjon med lamotrigin er ukjent (se pkt. 4.5), bør doseringsregime anbefalt for lamotrigin ved samtidig bruk av valproat anvendes.				

Seponering av Lamictal hos pasienter med bipolar lidelse

I kliniske studier var det ingen økning i insidens, alvorlighet eller type bivirkninger etter brå seponering av lamotrigin sammenlignet med placebo. Pasienter kan derfor seponere Lamictal uten trinnvis dosereduksjon.

Barn og ungdom under 18 år

Lamictal er ikke anbefalt brukt hos barn under 18 år fordi en randomisert seponeringsstudie viste ingen signifikant effekt og viste økt rapportering av selvmordsadferd (se pkt. 4.4 og 5.1).

Generelle doseanbefalinger for Lamictal hos spesielle pasientgrupper



#### Kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva

Kombinasjon av etinyløstradiol/levonorgestrel (30 mikrogram/150 mikrogram) øker clearance av lamotrigin ca to ganger. Dette resulterer i reduserte lamotriginnivåer. Etter dosetitrering vil høyere terapeutiske vedlikeholdsdoser av lamotrigin (opptil to ganger) være nødvendig for å oppnå maksimal terapeutisk respons. I løpet av den pillefrie uken har en økning til dobbelt lamotriginnivå blitt observert. Doserelaterte bivirkninger kan ikke utelukkes. Bruk av prevensjon uten en pillefri uke som førstelinjehandling bør derfor vurderes (f.eks. kontinuerlig hormonell prevensjon eller ikke-hormonelle metoder; se pkt. 4.4 og 4.5).

#### Oppstart av hormonelle antikonseptiva hos pasienter som allerede bruker vedlikeholdsdoser av lamotrigin og som IKKE bruker legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering

Det vil i de fleste tilfeller være nødvendig å øke vedlikeholdsdosen av lamotrigin opptil to ganger (se pkt. 4.4 og 4.5). Fra oppstart av hormonell prevensjon anbefales det at lamotrigindosen økes med 50 til 100 mg/dag hver uke, i henhold til individuell klinisk respons. Doseøkning skal ikke overstige dette, med mindre klinisk respons støtter større doseøkning. Måling av serumkonsentrasjon av lamotrigin før og etter oppstart av hormonell prevensjon kan vurderes, som bekreftelse på opprettholdelse av utgangskonsentrasjonen av lamotrigin. Dosen tilpasses hvis nødvendig. Hos kvinner som bruker hormonell prevensjon som inkluderer en uke uten behandling ("pillefri" uke), bør monitorering av lamotriginnivå i serum gjøres i løpet av uke 3 av den aktive behandlingen, dvs. på dag 15-21 av pillesyklus. Bruk av prevensjon uten en pillefri uke som førstelinjehandling (f.eks. vedvarende hormonell prevensjon eller ikke-hormonell prevensjon; se pkt. 4.4 og 4.5) bør derfor vurderes.

#### Seponering av hormonelle antikonseptiva hos pasienter som allerede bruker vedlikeholdsdoser av lamotrigin og som IKKE bruker legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering

I de fleste tilfeller vil det være nødvendig å redusere vedlikeholdsdosen av lamotrigin med opptil 50 % (se pkt. 4.4 og 4.5). Det anbefales gradvis å redusere daglig dose med 50-100 mg hver uke (med hastighet som ikke overstiger 25 % av total daglig dose per uke) over en periode på 3 uker, med mindre klinisk respons indikerer annerledes. Måling av lamotriginkonsentrasjoner i serum før og etter seponering av hormonell prevensjon kan vurderes som bekreftelse på at utgangskonsentrasjonen av lamotrigin opprettholdes. Hos kvinner som ønsker å avslutte bruk av hormonell prevensjon som inkluderer en uke av ikke-aktiv behandling ("pillefri" uke) bør monitorering av lamotriginnivå i serum gjøres i løpet av uke 3 av den aktive behandlingen, dvs. på dag 15-21 av pillesyklus. Prøver for utredning av lamotriginnivå etter endelig seponering av p-pille bør ikke tas i løpet av den første uken etter seponering.

#### Oppstart av lamotrigin hos pasienter som allerede bruker hormonelle antikonseptiva

Doseøkning bør følge den vanlige doseanbefalingen gitt i tabellene.

#### Oppstart og seponering av hormonelle antikonseptiva hos pasienter som allerede bruker vedlikeholdsdoser av lamotrigin og som BRUKER legemidler som induserer lamotrigin-glukuronidering

Dosejustering av anbefalt vedlikeholdsdose av lamotrigin trenger ikke å være nødvendig.

#### Samtidig bruk av atazanavir/ritonavir

Det er ikke nødvendig å justere anbefalt doseøkning av lamotrigin i de tilfeller der lamotrigin legges til eksisterende atazanavir/ritonavir-behandling. Hos pasienter som allerede står på vedlikeholdsdoser av lamotrigin, og som ikke bruker legemidler som induserer glukuronidering, kan det være nødvendig å øke lamotrigindosen hvis atazanavir/ritonavir legges til, eller redusere hvis atazanavir/ritonavir seponeres. Det bør gjennomføres monitorering av plasmanivå av lamotrigin både før og i løpet av 2 uker etter oppstart eller seponering av atazanavir/ritonavir, for å se om justering av lamotrigindosen er nødvendig (se avsnitt 4.5).

#### Samtidig bruk av lopinavir/ritonavir

Det er ikke nødvendig å justere anbefalt doseøkning av lamotrigin i de tilfeller der lamotrigin legges til eksisterende lopinavir/ritonavir-behandling. Hos pasienter som allerede står på vedlikeholdsdoser

av lamotrigin, og som ikke bruker legemidler som inducerer glukuronidering, kan det være nødvendig å øke lamotrigindosen hvis lopinavir/ritonavir legges til, eller redusere hvis lopinavir /ritonavir seponeres. Det bør gjennomføres monitorering av plasmanivå av lamotrigin både før og i løpet av 2 uker etter oppstart eller seponering av lopinavir/ritonavir, for å se om justering av lamotrigindosen er nødvendig (se avsnitt 4.5).

#### Eldre (over 65 år)

Dosejustering av anbefalt dosering er ikke nødvendig. Farmakokinetikk av lamotrigin hos denne aldersgruppen er ikke signifikant forskjellig fra en yngre, voksen pasientgruppe (se pkt. 5.2).

#### Nedsatt nyrefunksjon

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Lamictal hos pasienter med nyresvikt. Hos pasienter med nyresvikt i siste fase bør oppstartsdoser av lamotrigin være basert på pasientens samtidige bruk av andre legemidler. Redusert vedlikeholdsdose kan være effektivt hos pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

#### Nedsatt leverfunksjon

Start-, opptrappings- og vedlikeholdsdoser bør generelt reduseres med ca. 50 % hos pasienter med moderat (Child-Pugh grad B) og 75 % ved alvorlig (Child-Pugh grad C) nedsatt leverfunksjon. Doseøkning og vedlikeholdsdoser skal justeres i samsvar med klinisk respons (se pkt. 5.2).

#### Administrasjonsmåte

Oral bruk.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor et eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt.6.1.

### **4.4 Advarsler og forsiktighetsregler**

#### Hudutslett

Hudutslett er rapportert, vanligvis i løpet av de første åtte ukene etter oppstart av lamotriginbehandling. De fleste hudutslett er milde og begrenset, men imidlertid er det også rapportert alvorlige utslett som krever sykehusinnleggelse og seponering av lamotrigin. Disse omfatter potensielt livstruende utslett som Stevens-Johnson syndrom (SJS), og toksisk epidermal nekrose (TEN) og ”Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS); også kjent som hypersensitivitetssyndrom (HSS) (se pkt. 4.8).

Hos voksne inkludert i studier med nåværende doseanbefaling av lamotrigin er insidensen av alvorlige hudutslett ca. 1 av 500 epilepsipasienter. Omtrent halvparten av disse tilfellene har blitt rapportert som Stevens-Johnson syndrom (1 av 1 000). I kliniske studier hos pasienter med bipolar lidelse er forekomsten av alvorlig hudutslett ca. 1 av 1 000.

Risiko for alvorlig hudutslett hos barn er større enn hos voksne. Tilgjengelig data fra flere studier foreslår at forekomst av hudutslett som medfører sykehusinnleggelse hos barn er fra 1 av 300 til 1 av 100.

Hos barn kan de første tegn på utslett forveksles med en infeksjon. Leger bør vurdere muligheten for en reaksjon på lamotriginbehandling hos barn som utvikler symptomer på utslett og feber i løpet av de første åtte behandlingssukene.

I tillegg tyder den samlede risiko for utslett i stor grad å være assosiert med:

- høye startdoser av lamotrigin og overstigning av anbefalt doseøkning av lamotriginbehandling (se pkt. 4.2).

- samtidig bruk av valproat (se pkt. 4.2).

Forsiktighet er også nødvendig ved behandling av pasienter med allergi eller utslett ved bruk av andre antiepileptika i anamnesen. Hyppigheten av ikke-alvorlig utslett etter lamotriginbehandling var omtrent tre ganger større hos disse pasientene enn hos de pasientene uten en slik anamnese.

HLA-B\*1502 allel hos individer av asiatiske (primært han-kinesisk og thailandsk) opphav har vist seg å være assosiert med risikoen for å utvikle SJS/TEN når de behandles med lamotrigin. Hvis disse pasientene er kjent for å være positive for HLA-B\*1502, bør bruk av lamotrigin vurderes nøye.

Alle pasienter (voksne og barn) som utvikler utslett skal utredes omgående. Lamictal skal seponeres omgående med mindre det er klart at utslettet ikke er relatert til lamotriginbehandling. Det anbefales at Lamotrigin ikke gjenopptas hos pasienter som tidligere har seponert lamotrigin p.g.a. hudutslett, med mindre potensiell nytte klart oppveier risiko. Dersom pasienten har utviklet Stevens-Johnson Syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) eller "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms" (DRESS) ved bruk av lamotrigin, skal ikke lamotriginbehandling gjenopptas hos pasienten under noen omstendighet.

Utslett har også blitt rapportert som en del av DRESS; også kjent som et hypersensitivitetssyndrom. Denne tilstanden er knyttet til et varierende mønster av systemiske symptomer som inkluderer feber, lymfadenopati, ødem i ansiktet, abnormaliteter i blod, lever, nyre og aseptisk meningitt (se pkt. 4.8). Syndromet viser et vidt spekter av klinisk alvorlighet. Det kan i sjeldne tilfeller føre til spredt intravaskulær koagulering og multiorgansvikt. Det er viktig å merke at tidlige tegn på hypersensitivitet (f.eks. feber, lymfadenopati) kan være til stede selv om utslett ikke er tydelig. Dersom slike tegn og symptomer er tilstede skal pasienten utredes øyeblikkelig, og Lamictal seponeres dersom en alternativ etiologi ikke kan grunnis.

Aseptisk meningitt var reversibel ved seponering i de fleste tilfeller, men kom tilbake ved flere tilfeller ved gjenoppstart av lamotrigin. Gjenoppstarten førte til at symptomene hurtig kom tilbake, oftere i en alvorligere form. Lamotrigin skal ikke gjenoppstartes hos pasienter som har seponert behandlingen på grunn av aseptisk meningitt assosiert med tidligere behandling med lamotrigin.

Det har også blitt rapportert om fotosensitivitetsreaksjoner ved bruk av lamotrigin (se pkt. 4.8). I flere tilfeller har reaksjonen oppstått ved en høy dose (400 mg eller mer), ved doseøkning eller ved rask opptrapping. Det bør vurderes behandlingseponering ved mistanke om lamotrigin-assosiert fotosensitivitet hos en pasient som viser tegn på fotosensitivitet (slik som overdreven solforbrenning). Dersom videre behandling med lamotrigin er klinisk nødvendig, bør pasienten rådes til å unngå eksponering for sollys og kunstig UV-lys samt ekstra beskyttende tiltak (f.eks. beskyttende klær og solkrem).

#### Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

HLH har blitt rapportert hos pasienter som tar lamotrigin (se pkt. 4.8). HLH karakteriseres ved tegn og symptomer som feber, utslett, nevrologiske symptomer, hepatosplenomegali, lymfadenopati, cytopeni, høy serum ferritin, hypertriglyseridemi og unormal leverfunksjon og koagulering. Symptomer oppstår generelt innen 4 uker etter oppstart av behandling. HLH kan være livstruende.

Pasienter bør informeres om symptomer som er assosiert med HLH, og bør rådes til å oppsøke lege øyeblikkelig dersom de opplever disse symptomene under lamotriginbehandling.

Evaluer øyeblikkelig pasienter som utvikler disse tegnene og symptomene, og vurder diagnosen HLH. Behandlingen med lamotrigin skal omgående avbrytes så fremt ikke en annen etiologi kan fastslås.

#### Klinisk forverring og selvmordsrisiko

Selvordstanker og selvmordsrelatert adferd er rapportert hos pasienter behandlet med antiepileptiske legemidler for flere indikasjoner. En meta-analyse av randomiserte placebokontrollerte forsøk med antiepileptika har vist en liten økning i risiko for selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd.

Mekanismen bak denne risikoen er ikke kjent og tilgjengelige data kan ikke utelukke muligheten for økt risiko med lamotrigin.

Pasienter bør derfor overvåkes for tegn på selvmordstanker og selvmordsrelatert adferd, og nødvendig behandling bør vurderes. Pasienter (og pårørende) bør oppfordres til å kontakte medisinsk hjelp omgående dersom selvmordstanker eller selvmordsrelatert adferd oppstår.

Hos pasienter med bipolar lidelse kan forverring av depressive symptomer og/eller fremtreden av suicidalitet forekomme uavhengig om de bruker legemidler for bipolar lidelse, inkludert Lamictal. Pasienter som bruker Lamictal for bipolar lidelse bør derfor monitoreres nøye for klinisk forverring (inkludert utvikling av nye symptomer) og tilbøyelighet til å begå selvmord, spesielt ved oppstart av behandling eller ved doseendring. Enkelte pasienter, eksempelvis de med selvmordsadferd eller – tanker i anamnesen, unge voksne og pasienter som utviser betydelig grad av selvmordsforestillinger før behandlingsstart kan ha større risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøk. Disse bør monitoreres med forsiktighet ved behandling.

Endring av terapeutisk regime, inkludert mulig seponering av legemiddel, bør vurderes hos pasienter som opplever klinisk forverring (inkludert utvikling av nye symptomer) og/eller fremtreden av selvmordsforestillinger/oppførsel. Dette gjelder spesielt dersom symptomene er alvorlige, inntreffer plutselig eller ikke var en del av pasientens opprinnelige symptombilde.

### Hormonelle antikonseptiva

#### *Effekt av hormonelle antikonseptiva på effekt av lamotrigin*

Kombinasjon av etinyløstradiol/levonorgestrel (30 mikrogram/150 mikrogram) øker clearance av lamotrigin ca. to ganger og medfører reduserte lamotriginnivå (se pkt. 4.5). En reduksjon av lamotriginnivå har blitt satt i sammenheng med tap av anfallskontroll. Etter dosetitrering kan det være nødvendig med høyere vedlikeholdsdose av lamotrigin (opptil to ganger) for å oppnå maksimal terapeutisk respons. Ved seponering av hormonelle antikonseptiva kan clearance av lamotrigin halveres. Økning i lamotriginkonsentrasjon kan assosieres med doserelaterte bivirkninger. Pasienter bør monitoreres med hensyn til dette.

Hos kvinner som ikke allerede bruker et legemiddel som induserer lamotrigin-glukuronidering og som bruker et hormonelt antikonseptiva som inkluderer en uke med ikke-aktiv behandling ("pillefri" uke), vil gradvise, forbigående økninger i lamotriginnivå forekomme i løpet av uken med ikke-aktiv behandling (se pkt. 4.2). Variasjon av lamotriginnivå med slikt omfang kan være knyttet til bivirkninger. Bruk av prevensjon uten en pillefri uke som førstelinjebehandling (f.eks. vedvarende hormonell prevensjon eller ikke-hormonell prevensjon) bør derfor vurderes.

Interaksjon mellom annen oral prevensjon eller hormonell substitusjonsbehandling (HRT) og lamotrigin har ikke blitt undersøkt, selv om slik behandling tilsvarende kan påvirke farmakokinetiske parametere av lamotrigin.

#### *Effekt av lamotrigin på effekt av hormonelle antikonseptiva*

En interaksjonsstudie med 16 friske frivillige viste at samtidig behandling med lamotrigin og et hormonelt antikonseptivum (kombinasjon etinyløstradiol/levonorgestrel) medførte en moderat økning av levonorgestrelclearance og endringer i serum FSH og LH (se pkt. 4.5). Effekt av disse endringene på egglosningsaktivitet er ukjent. Muligheten for at disse endringene medfører nedsatt antikonseptiv effekt hos noen pasienter som bruker hormonell preparater samtidig med lamotrigin kan ikke utelukkes. Pasienter bør derfor oppfordres til umiddelbart å rapportere endringer i menstruasjonsmønster, eksempelvis blødning utenom menstruasjonsperioden.

### Dihydrofolatreduktase

Lamotrigin har en svakt hemmende effekt på dihydrofolatreduktase. Det er derfor en mulighet for påvirkning på folatmetabolismen ved langtidsbruk (se pkt. 4.6). Ved langvarig human dosering induerte imidlertid ikke lamotrigin signifikante endringer i hemoglobinkonsentrasjon, gjennomsnittlig

korpuskulært volum eller folatkonsentrasjon i serum eller røde blodceller i opptil 1 år eller i folatkonsentrasjon i røde blodceller i opptil 5 år.

### Nyresvikt

I studier med enkeltdoser hos personer med nyresvikt i siste fase var plasmakonsentrasjoner av lamotrigin ikke signifikant endret. Akkumulering av glukuronidmetabolitten kan imidlertid forventes, og forsiktighet bør utøves ved behandling av pasienter med nyresvikt.

### Pasienter som bruker andre legemidler som inneholder lamotrigin

Lamictal skal ikke brukes hos pasienter som allerede behandles med et annet legemiddel som inneholder lamotrigin uten å konsultere en lege.

### Brugada-type EKG og andre hjerterytmeforandringer og ledningsavvik

Arytmogen ST-T abnormalitet og typisk Brugada EKG-mønster har blitt rapportert hos pasienter behandlet med lamotrigin. Basert på *in-vitro* funn kan lamotrigin potensielt bremse ventrikulær ledning (utvidet QRS) og indusere proarytmi ved terapeutisk relevante konsentrasjoner hos pasienter med hjertesykdom. Lamotrigin opptrer som et svakt klasse IB antiarytmisk middel med assosiert potensiell risiko for alvorlig eller fatal hjertesykdom. Samtidig bruk av andre natriumkanalblokkere kan øke risikoen ytterligere (se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser opp til 400 mg/dag bremset ikke lamotrigin ventrikulær ledning (utvidet QRS) eller forårsaket QT-forlengelse hos friske individer i en grundig QT-studie. Bruk av lamotrigin bør vurderes nøye hos pasienter med klinisk viktig strukturell eller funksjonell hjertesykdom slik som Brugada syndrom eller andre kardiale kanalopatier, hjertesvikt, iskemisk hjertesykdom, hjerteblokk eller arytmier i ventrikkelen. Hvis bruk av lamotrigin er klinisk begrunnet hos disse pasientene, bør konsultasjon med en kardiolog før oppstart av lamotrigin vurderes.

### Hjelpestoffer

Lamictal tyggetabletter/dispergerbare tabletter inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per tablett, og er så godt som «natriumfritt».

### Utvikling hos barn

Det finnes ikke noe data vedrørende effekt av lamotrigin på vekst, seksuell modning og kognitiv, emosjonell og adferdsutvikling hos barn.

### Forholdsregler ved epilepsi

Som med andre antiepileptika kan brå seponering av Lamictal fremkalle "rebound" anfall. Lamictaldosen bør reduseres gradvis over to uker, med mindre alvorlige bivirkninger (f.eks. utslett) krever umiddelbar seponering.

Det er rapportert at alvorlige epileptiske anfall, inkludert status epileptikus, kan føre til rhabdomyolyse, multiorgan dysfunksjon og disseminert intravaskulær koagulasjon, noen ganger med fatalt utfall. Lignende tilfeller har forekommet knyttet til bruk av lamotrigin.

En klinisk signifikant forverring av anfallshyppighet i stedet for en forbedring kan bli sett. Hos pasienter med mer enn en anfallstype bør observert fordel av kontroll av en anfallstype veies mot noen annen observert forverring av en annen anfallstype.

Myokloniske anfall kan bli forverret av lamotrigin.

Data foreslår at respons i kombinasjon med enzymindusere er mindre enn ved kombinasjon med ikke-enzyminduserende antiepileptiske legemidler. Årsaken er uklar.

Effekt kan ikke vedlikeholdes i alle tilfeller hos barn som bruker lamotrigin for behandling av typiske absensanfall.

#### Forholdsregler ved bipolar lidelse

##### *Barn og ungdom under 18 år*

Behandling med antidepressiva er knyttet til en økt risiko for selvmordstanker og –adferd hos barn og ungdom med alvorlig depressiv lidelse og andre psykiatriske lidelser.

#### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne.

Lamotrigin metaboliseres av uridin 5'-difosfo (UDP)-glukuronyltransferaser (UGTer). Legemidler som induserer eller hemmer glukuronidering kan derfor påvirke utskillingen av lamotrigin. Sterke eller moderate indukere av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzym, som også er kjent for å indusere UGTer, kan også medføre økt metabolisme av lamotrigin. Det er ingenting som tyder på at lamotrigin forårsaker klinisk signifikant induksjon eller hemming av cytokrom P450 enzymer. Lamotrigin kan indusere sin egen metabolisme, men effekten er beskjeden og lite sannsynlig å ha kliniske konsekvenser.

Tabell 6 lister opp legemidler som er vist å ha en klinisk relevant innvirkning på konsentrasjonen av lamotrigin. Veiledning for dosering av disse legemidlene er gitt i avsnitt 4.2. Denne tabellen lister i tillegg opp legemidler som har vist å ha liten eller ingen effekt på konsentrasjonen av lamotrigin. Samtidig administrering av disse legemidlene forventes generelt ikke å ha klinisk betydning. Det bør derimot utvises hensyn hos pasienter hvis epilepsi er særlig sensitiv for fluktuasjoner i konsentrasjonene av lamotrigin.

*Tabell 6: Effekt av legemidler på konsentrasjonen av lamotrigin*

<b>Legemidler som øker konsentrasjonen av lamotrigin</b>	<b>Legemidler som reduserer konsentrasjonen av lamotrigin</b>	<b>Legemidler som har liten eller ingen effekt på konsentrasjonen av lamotrigin</b>
Valproat	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazol
	Karbamazepin	Bupropion
	Etinyløstradiol/levonorgestrel kombinasjon*	Felbamat
	Lopinavir/ritonavir	Gabapentin
	Fenobarbital	Lakosamid
	Fenytoin	Levetiracetam
	Primidon	Litium
	Rifampicin	Olanzapin
		Okskarbazepin
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabalin
		Topiramet
		Zonisamid

\* For doseringsanbefaling (se avsnitt 4.2) og i tillegg for kvinner som bruker hormonelle antikonseptiva, se også Hormonelle antikonseptiva i pkt. 4.4

## Interaksjoner med antiepileptika

Valproat, som hemmer glukuronidering av lamotrigin, reduserer metabolismen og øker gjennomsnittlig halveringstid av lamotrigin nesten to ganger. Pasienter som bruker valproat samtidig med lamotrigin bør anvende passende behandlingsregime (se pkt. 4.2).

Enkelte antiepileptika (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og primidon) som inducerer cytokrom P450 enzymer, inducerer også UGTer, og øker derfor lamotriginmetabolismen. Pasienter som bruker fenytoin, karbamazepin, fenobarbital eller primidon samtidig med lamotrigin bør anvende passende behandlingsregime (se pkt. 4.2).

CNS-effekter er rapportert, inkludert svimmelhet, ataksi, dobbeltsyn, tåkesyn og kvalme, hos pasienter som bruker karbamazepin etter de har startet lamotrigin. Symptomene opphører vanligvis ved reduksjon av karbamazepindosen. Lignende effekter ble sett i en studie med lamotrigin og okskarbazepin hos voksne, friske frivillige, men dosereduksjon ble ikke undersøkt.

I litteraturen er det rapportert reduserte lamotriginnivå når lamotrigin ble gitt samtidig med okskarbazepin. I en prospektiv studie med voksne, friske frivillige med doser 200 mg lamotrigin og 1200 mg okskarbazepin ble imidlertid metabolismen av verken lamotrigin eller okskarbazepin påvirket. Pasienter som blir behandlet samtidig med okskarbazepin bør derfor benytte behandlingsregime for lamotrigin i kombinasjonsbehandling uten valproat og uten legemidler som inducerer lamotrigin-glukuronidering (se pkt. 4.2).

I en studie med friske frivillige hadde samtidig bruk av felbamat (1200 mg 2 ganger daglig) med lamotrigin (100 mg 2 ganger daglig i 10 dager) ingen klinisk relevante effekter på farmakokinetikk av lamotrigin.

En retrospektiv analyse av plasmanivå hos pasienter som brukte lamotrigin både med og uten gabapentin viste at gabapentin tilsynelatende ikke påvirker clearance av lamotrigin.

Mulig interaksjon mellom levetiracetam og lamotrigin ble utredet ved evaluering av serumkonsentrasjon av begge stoffene ved placebokontrollerte studier. Dataene indikerer at farmakokinetikk av verken levetiracetam eller lamotrigin påvirkes.

”Steady-state” laveste (trough) plasmakonsentrasjon av lamotrigin ble ikke påvirket av samtidig behandling med pregabalin (200 mg 3 ganger daglig). Det er ingen farmakokinetiske interaksjoner mellom lamotrigin og pregabalin.

Topiramamat gav ingen endring i plasmakonsentrasjon av lamotrigin. Bruk av lamotrigin gav en 15 % økning i topiramatkonsentrasjon.

I en studie med epilepsipasienter hadde samtidig bruk av zonisamid (200-400 mg/dag) med lamotrigin (150-500 mg/dag) i 35 dager ingen signifikant effekt på farmakokinetikk av lamotrigin.

I placebo-kontrollerte kliniske studier hos pasienter med partielle anfall ble ikke plasmakonsentrasjoner av lamotrigin påvirket av samtidig administrasjon av lakosamid (200, 400, eller 600 mg/daglig).

I en samlet analyse av data fra tre placebo-kontrollerte kliniske studier som undersøkte tilleggshandling av perampanel hos pasienter med partielle og primært generaliserte tonisk-kloniske anfall, økte den høyeste dosen av perampanel evaluert (12 mg/daglig) lamotrigin-clearance med mindre enn 10 %.

Selv om endringer i plasmakonsentrasjon av andre antiepileptika er rapportert, har kontrollerte studier ikke vist at lamotrigin påvirker plasmakonsentrasjonen av andre antiepileptika ved samtidig bruk.

Resultat fra *in vitro* studier indikerer at lamotrigin ikke fortrenger andre antiepileptika fra proteinbindingssteder.

#### Interaksjoner med andre psykoaktive legemidler

Farmakokinetikk av litium etter 2 g anhydrert litium-glukonat gitt 2 ganger daglig i 6 dager hos 20 friske frivillige ble ikke endret ved samtidig bruk av 100 mg/dag lamotrigin.

Flere orale doser av bupropion hadde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikk av enkeltdose lamotrigin hos 12 personer, og gav kun en liten økning i AUC av lamotriginglukuronid.

I en studie med voksne, friske frivillige reduserte 15 mg olanzapin AUC og  $C_{max}$  for lamotrigin med henholdsvis gjennomsnittlig 24 % og 20 %. Lamotrigin ved 200 mg påvirket ikke farmakokinetikk for olanzapin.

Flere orale doser av lamotrigin 400 mg daglig hadde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikk av enkeltdoser 2 mg risperidon hos 14 voksne, friske frivillige. Etter samtidig bruk av risperidon 2 mg og lamotrigin rapporterte 12 av 14 frivillige om søvnighet sammenlignet med 1 av 20 ved risperidon gitt alene og ingen når lamotrigin ble gitt alene.

I en studie med 18 pasienter med bipolar lidelse type I, behandlet med lamotrigin (100 - 400 mg/dag), ble doser av aripiprazol økt fra 10 mg/dag til en måldose på 30 mg/dag over en 7-dagers periode og opprettholdt i ytterligere 7 dager. En gjennomsnittlig reduksjon i  $C_{max}$  og AUC på omtrent 10 % ble observert.

*In vitro* forsøk indikerte at dannelse av hovedmetabolitten av lamotrigin, 2-N-glukuronid, ble minimalt hemmet ved samtidig inkubasjon med amitriptylin, bupropion, klonazepam, haloperidol eller lorazepam. Disse forsøkene antyder også at det er usannsynlig at metabolismen av lamotrigin vil bli hemmet av klozapin, fluoxetin, fenelzin, risperidon, sertralin eller trazodon. En studie av bufuralolmetabolisme med human levermikrosomprøver viste at lamotrigin ikke ville redusere clearance av legemidler hovedsakelig metabolisert av CYP2D6.

#### Interaksjoner med hormonelle antikonseptiva

##### *Effekt av hormonelle antikonseptiva på farmakokinetikk av lamotrigin*

I en studie med 16 kvinnelige friske frivillige medførte administrasjon av kombinasjon 30 mikrogram etinyløstradiol/150 mikrogram levonorgestrel til en ca. 2 ganger økning i lamotrigin clearance. Dette resulterte i gjennomsnittlig reduksjon i lamotrigin AUC og  $C_{max}$  på henholdsvis 52 % og 39 %. Serumkonsentrasjon av lamotrigin økte i løpet av uken med ikke-aktiv behandling ("pillefri" uke). Før-dosering konsentrasjon ved slutten av uken av ikke-aktiv behandling var gjennomsnittlig ca. 2 ganger så høy som ved samtidig behandling (se pkt. 4.4). Justering av anbefalt doseøkning av lamotrigin bør ikke gjøres på grunnlag av bruk av hormonelle antikonseptiva alene, men det vil i de fleste tilfeller være nødvendig å øke eller redusere vedlikeholdsdosen av lamotrigin ved oppstart eller seponering av hormonelle antikonseptiva (se pkt. 4.2).

##### *Effekt av lamotrigin på farmakokinetikk av hormonelle antikonseptiva*

I en studie med 16 kvinnelige friske frivillige hadde en "steady-state" dose på 300 mg lamotrigin ingen påvirkning på farmakokinetikk av etinyløstradiolkomponenten av en oral kombinasjons p-pille. Det ble sett en begrenset økning i clearance av levonorgestrelkomponenten, som resulterte i gjennomsnittlig 19 % og 12 % reduksjon i henholdsvis levonorgestrel AUC og  $C_{max}$ . Måling av serum FSH, LH og østradiol i løpet av studien indikerte noe tap av hemming av hormonell ovarieaktivitet hos noen kvinner, selv om måling av serumprogesteron indikerte ingen hormonelle tegn på eggøsning hos noen av de 16 personene. Påvirkning av begrenset økning i levonorgestrel clearance og endringer i serum FSH og LH på eggøsning er ukjent (se pkt. 4.4). Effekt av andre lamotrigindoser enn 300 mg/dag har ikke blitt undersøkt og undersøkelser med andre preparat med kvinnelige hormon har ikke blitt utført.



## Interaksjoner med andre legemidler

I en studie med 10 mannlige frivillige økte rifampicin clearance og reduserte halveringstid av lamotrigin ved induksjon av glukuroniderende leverenzymer. Pasienter som anvender rifampicin samtidig med lamotrigin bør følge passende doseringsregime (se pkt. 4.2).

I en studie med friske frivillige tilnærmet halverte lopinavir/ritonavir plasmakonsentrasjonen av lamotrigin, sannsynligvis ved induksjon av glukuronidering. Pasienter som anvender lopinavir/ritonavir samtidig med lamotrigin bør følge passende doseringsskjema (se pkt. 4.2).

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) administrert i 9 dager reduserte plasma AUC og  $C_{max}$  av lamotrigin (enkeltdose på 100 mg) med hhv. gjennomsnittlig 32 % og 6 % i en studie med friske frivillige voksne. Hos pasienter som får samtidig behandling med atazanavir/ritonavir, bør et tilpasset behandlingsregime velges (se avsnitt 4.2).

Paracetamol 1 g (fire ganger daglig) reduserte plasma AUC og  $C_{min}$  av lamotrigin med henholdsvis 20 % og 25 % i en studie med friske frivillige voksne.

Data fra *in vitro*-studier viser at lamotrigin, men ikke N(2)-glukuronidmetabolitten, er en hemmer av Organisk Transporter 2 (OCT2) ved potensielt klinisk relevante konsentrasjoner. Disse dataene viser at lamotrigin er en hemmer av OCT 2, med en IC50-verdi på 53,8  $\mu$ M. Samtidig administrering av lamotrigin med legemidler som utskilles renalt og som er substrater for OCT2 (f.eks. metformin, gabapentin og vareniklin) kan resultere i økte plasmanivåer av disse legemidlene. Den kliniske betydningen av dette er ikke enda klarlagt, men forsiktighet bør imidlertid utvises hos pasienter som bruker disse legemidlene samtidig.

## **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

### Risiko relatert til antiepileptika generelt

Kvinner som kan bli gravide bør rådføre seg med spesialist. Den antiepileptiske behandlingen skal vurderes når en kvinne planlegger å bli gravid. Brå seponering av antiepileptika hos kvinner som blir behandlet for epilepsi bør unngås, da dette kan føre til gjennombruddsanfall som kan ha alvorlige konsekvenser for mor og det ufødte barnet. Kombinasjonsbehandling med flere antiepileptika kan være knyttet til høyere risiko for medfødte misdannelser enn monoterapi, avhengig av de assosierte antiepileptika. Monoterapi bør derfor foretrekkes når dette er mulig.

### Risiko relatert til lamotrigin

#### *Graviditet*

En stor mengde data om gravide kvinner eksponert for lamotrigin monoterapi i første trimester av svangerskapet (mer enn 8700) antyder ikke at risikoen for større medfødte misdannelser inkludert leppe/ganespalte er vesentlig økt. Dyrestudier har vist utviklingsmessig toksisitet (se pkt. 5.3).

Hvis behandling med lamotrigin er nødvendig under graviditeten, anbefales bruk av lavest mulig terapeutiske dose.

Lamotrigin har en svakt hemmende effekt på dihydrofolatreduktase, og kan teoretisk føre til en økt risiko for embryoføtale skader ved reduksjon av folsyrenivået. Folsyretilskudd kan vurderes før graviditet og tidlig i graviditeten.

Fysiologiske endringer under graviditet kan påvirke lamotriginnivå og/eller terapeutisk effekt. Redusert plasmanivå av lamotrigin under graviditet med potensiell risiko for tap av anfallskontroll er rapportert. Etter fødsel kan lamotriginnivå øke raskt med risiko for doserelaterte bivirkninger. Serumkonsentrasjon av lamotrigin bør derfor monitoreres før, under og etter graviditet, samt like etter fødsel. Hvis nødvendig kan dosen justeres for å opprettholde serumkonsentrasjon av lamotrigin på samme nivå som før graviditet eller justert i henhold til klinisk respons. I tillegg bør doserelaterte bivirkninger monitoreres etter fødsel.

### Amming

Det er rapportert at lamotrigin passerer over i morsmelk i høyst varierende konsentrasjoner, og det er observert lamotriginnivåer hos nyfødte på opptil 50 % av morens nivå. Hos noen nyfødte som ble ammet kan derfor serumkonsentrasjon av lamotrigin komme opp på et nivå hvor farmakologiske effekter kan forekomme.

Potensiell nytte av amming bør vurderes mot mulig risiko for bivirkninger hos det nyfødte barnet. Det nyfødte barnet bør monitoreres for bivirkninger som sedasjon, utslett og dårlig vektøkning, dersom moren bestemmer seg for å amme samtidig med lamotriginbehandling.

### Fertilitet

Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet ved bruk av lamotrigin (se pkt. 5.3).

## 4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Da det er individuelle variasjoner på reaksjon på all antiepileptikabehandling bør pasienter som bruker Lamictal ved behandling av epilepsi rådføre seg med lege når det gjelder bilkjøring og epilepsi.

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner. To studier med frivillige har vist at effekt av lamotrigin på finmotorikk, øyebevegelser, kroppsholdning og subjektiv sederende effekt var lik placebo. I kliniske studier med lamotrigin er det rapportert bivirkninger som svimmelhet og dobbeltsyn. Pasienter bør derfor vurdere hvordan Lamictalbehandling påvirker dem før kjøring eller bruk av maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

Bivirkningene for indikasjonene epilepsi og bipolar lidelse er basert på tilgjengelig data fra kontrollerte kliniske studier og annen klinisk erfaring, og er listet opp i tabellen nedenfor. Frekvenskategorier er fremkommet fra kontrollerte kliniske studier (epilepsi monoterapi (identifisert ved †) og bipolar lidelse (identifisert ved §)). Der hvor frekvenser avviker mellom kliniske studier fra epilepsi og bipolar lidelse, er den mest konservative frekvensen vist. I tilfeller hvor ingen data fra kontrollerte kliniske studier er tilgjengelig, har imidlertid frekvenskategorier blitt ervervet fra annen klinisk erfaring.

Følgende konvensjon er benyttet ved klassifikasjon av bivirkningene: Svært vanlige ( $\geq 1/10$ ); vanlige ( $\geq 1/100$  til  $<1/10$ ); mindre vanlige ( $\geq 1/1\ 000$  til  $<1/100$ ); sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $<1/1\ 000$ ); svært sjeldne ( $<1/10\ 000$ ), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Organklassesystem	Bivirkning	Frekvens
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Hematologiske abnormaliteter <sup>1</sup> inkludert nøydropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, aplastisk anemi, agranulocytose	Svært sjeldne
	Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)	Svært sjeldne
	Lymfadenopati <sup>1</sup> , pseudolymfom	Ikke kjent
Forstyrrelser i immunsystemet	Hypersensitivitetssyndrom <sup>2</sup>	Svært sjeldne
	Hypogammaglobulinemi	Ikke kjent
Psykiatriske lidelser	Aggresjon, irritabilitet	Vanlige
	Forvirring, hallusinasjoner, tics (motoriske og/eller foniske tics)	Svært sjeldne
	Mareritt	Ikke kjent

Nevrologiske sykdommer	Hodepine <sup>†§</sup>	Svært vanlige
	Søvnighet <sup>†§</sup> , svimmelhet <sup>†§</sup> , tremor <sup>†</sup> , insomni <sup>†</sup> agitasjon <sup>§</sup>	Vanlige
	Ataksi <sup>†</sup>	Mindre vanlige
	Nystagmus <sup>†</sup> , aseptisk meningitt (se pkt. 4.4)	Sjeldne
	Ustøhet, bevegelsesforstyrrelser, forverring av Parkinsons sykdom <sup>3</sup> , ekstrapyramidale bivirkninger, choreoathetose <sup>†</sup> , økt hyppighet av epilepsianfall.	Svært sjeldne
Øyesykdommer	Dobbeltsyn <sup>†</sup> , tåkesyn <sup>†</sup>	Mindre vanlige
	Konjunktivitt	Sjeldne
Gastrointestinale sykdommer	Kvalme <sup>†</sup> , oppkast <sup>†</sup> , diaré <sup>†</sup> , munntørrehet <sup>§</sup>	Vanlige
Sykdommer i lever og galleveier	Leversvikt, leverdysfunksjon <sup>4</sup> , økte leverfunksjonsparametre	Svært sjeldne
Hud- og underhuds-sykdommer	Hudutslett <sup>5§†</sup>	Svært vanlige
	Alopesi, fotosensitivitetsreaksjon	Mindre vanlige
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrom <sup>§</sup>	Sjeldne
	Toksisk epidermal nekrolyse	Svært sjeldne
	”Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic <sup>2</sup> Symptoms”	Svært sjeldne
Sykdommer i muskler, bindevev, og skjelett	Artralgi <sup>§</sup>	Vanlige
	Lupuslignende reaksjoner	Svært sjeldne
Sykdommer i nyre og urinveier	Tubulointerstitiell nefritt, tubulointerstitiell nefritt og uveitt syndrom	Ikke kjent
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Tretthet <sup>†</sup> , smerte <sup>§</sup> , ryggmerter <sup>§</sup>	Vanlige

### Beskrivelser av utvalgte bivirkninger

<sup>1</sup> Hematologiske abnormaliteter og lymfadenopati kan være knyttet til «Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)/hypersensitivitetssyndrom (se Advarsler og forsiktighetsregler og Forstyrrelser i immunsystemet).

<sup>2</sup> Hudutslett har også blitt rapportert som del av dette syndromet, også kjent som DRESS. Denne tilstanden er assosiert med et variabelt mønster av systemiske symptomer som inkluderer feber, lymfadenopati, ansiktsødem og abnormaliteter i blod, lever og nyre. Dette syndromet utviser et vidt spekter av klinisk alvorlighet og kan i sjeldne tilfeller føre til disseminert intravaskulær koagulering og multiorgansvikt. Det er viktig å merke at tidlige tegn på hypersensitivitet (f.eks. feber, lymfadenopati) kan være tilstede selv om hudutslettet ikke er tydelig. Dersom slike tegn og symptomer er tilstede bør pasienten utredes omgående og Lamictal seponeres dersom en annen etiologi ikke kan etableres (se pkt. 4.4).

<sup>3</sup> Disse bivirkningene er rapportert under annen klinisk erfaring. Det er rapportert at lamotrigin kan forverre parkinsonske symptomer hos pasienter med Parkinsons sykdom, samt isolerte tilfeller av ekstrapyramidale effekter og choreoathetose hos pasienter uten Parkinsons sykdom.

<sup>4</sup> Leverdysfunksjon forekommer vanligvis ved hypersensitivitetsreaksjoner, men isolerte tilfeller er rapportert uten klare tegn på hypersensitivitet.

<sup>5</sup> Hudutslett forekom hos opptil 8 - 12 % av pasientene som brukte lamotrigin og hos 5 - 6 % av pasientene som fikk placebo i kliniske studier på voksne. Hudutslettene førte til seponering av lamotriginbehandlingen hos 2 % av pasientene. Utslettet, vanligvis makulopapulært av utseende, oppstår generelt innen åtte uker etter behandlingsstart og forsvinner ved seponering av Lamictal (se pkt. 4.4).

Det er rapportert alvorlige og potensielt livstruende hudutslett, inkludert Stevens-Johnson syndrom, toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) og ”Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms” (DRESS). Seponering av lamotriginbehandling fører i de fleste tilfeller til bedring, men noen pasienter får varige arr og det har vært sjeldne tilfeller av død (se pkt. 4.4).

Samlet risiko for hudutslett synes i stor grad å være assosiert med:

- høye startdoser av lamotrigin og overstigning av anbefalt doseøkning av lamotriginbehandling (se pkt. 4.2).
- samtidig bruk av valproat (se pkt. 4.2).

Redusert bentetthet, osteopeni, osteoporose og benbrudd hos pasienter på langtidsbehandling med lamotrigin har vært rapportert. Mekanismen for effekten til lamotrigin på benmetabolismen er ikke identifisert.

#### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: [www.dmp.no/meldeskjema](http://www.dmp.no/meldeskjema).

## **4.9 Overdosering**

### Symptomer og tegn

Det er rapportert inntak av doser i overkant av 10 - 20 ganger maksimal terapeutisk dose, inkludert fatale tilfeller. Overdosering resulterte i symptomer som nystagmus, ataksi, nedsatt bevissthet, grand mal-anfall og koma. Utvidet QRS-varighet (forsinket intraventrikulær ledning) og QT-forlengelse har også blitt observert hos overdosepasienter. Utvidelse av QRS-varigheten til mer enn 100 msek kan være assosiert med mer alvorlig toksisitet.

### Behandling

Ved overdose bør pasientene legges inn på sykehus og få egnet behandling. Behandling med hensikt å redusere absorpsjon (medisinsk kull) bør utføres dersom påkrevd. Videre tiltak tas ut fra en klinisk vurdering, tatt i betraktning potensielle effekter på hjertets ledningssystem (se pkt. 4.4). Bruk av intravenøs lipidterapi kan vurderes for behandling av kardiotoxiskitet med utilstrekkelig respons til natriumbikarbonat. Det er ingen erfaring med hemodialyse som behandling ved overdose. Hos seks frivillige med nyresvikt ble 20 % av lamotriginet fjernet fra kroppen i løpet av 4 timers hemodialyse (se pkt. 5.2)

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

## 5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Diverse antiepileptika, ATC-kode: N03A X09

### Virkningsmekanisme

Resultat av farmakologiske studier tyder på at lamotrigin er en bruks- og spenningsavhengig hemmer av spenningsstyrte natriumkanaler. Lamotrigin hemmer varig gjentatt utladning av neuroner og hemmer frigjøring av glutamat (neurotransmitter som har en nøkkelrolle ved generering av epileptiske anfall). Det er sannsynlig at disse effektene bidrar til de krampestillende egenskapene av lamotrigin.

Virkningsmekanisme for terapeutisk virkning av lamotrigin ved bipolar lidelse er ikke kjent, selv om interaksjon med spenningsstyrte natriumkanaler sannsynligvis er viktig.

### Farmakodynamiske effekter

I tester utviklet for å evaluere effekt av legemidler på sentralnervesystemet viste resultatene ved dose 240 mg lamotrigin gitt til friske frivillige ingen forskjell fra placebo. Både 1 000 mg fenytoin og 10 mg diazepam gav signifikant nedsatt finmotorikk, øyebevegelser, kroppsholdning og fremkalte subjektiv sederende virkning.

I en annen studie førte orale enkeltdoser på 600 mg karbamazepin til signifikant nedsatt finmotorikk og øyebevegelser, kroppsholdning og økt hjerterate, mens resultat av lamotrigin i dose 150 mg og 300 mg var lik placebo.

#### *Studie på effekt av lamotrigin på hjertetsledningssystemet*

En studie på voksne, friske frivillige evaluerte effekten av gjentatt dosering av lamotrigin (opptil 400 mg/dag) på hjertets ledningssystem, utredet med 12-lead EKG. Det var ingen klinisk signifikant effekt av lamotrigin på QT-intervallet sammenlignet med placebo

### Klinisk effekt og sikkerhet

#### *Forebygging av stemningsepisoder hos pasienter med bipolar lidelse*

Effekt av lamotrigin for forebygging av stemningsepisoder hos pasienter med bipolar I lidelse har blitt evaluert i to studier.

SCAB2003-studien var en multisenter, dobbeltblind, placebo- og litiumkontrollert, randomisert, bestemt dose evaluering av langtidsforebygging av tilbakefall og gjentatt depresjon og/eller mani hos pasienter med bipolar I lidelse som nylig eller på daværende tidspunkt opplevde en omfattende depressiv episode. Etter stabilisering med lamotrigin monoterapi eller kombinasjonsterapi ble pasientene tilfeldig inndelt i en av fem behandlingsgrupper: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dag), litium (serumnivå 0,8-1,1 mMol/l) eller placebo for maksimalt 76 uker (18 måneder). Det primære endepunktet var "Tid til intervensjon for en stemningsepisode" ("Time to intervention for a Mood Episode", TIME). Intervensjon var tillegg av farmakoterapi eller elektrokonvulsiv behandling (ECT). SCAB2006-studien hadde et liknende oppsett som SCAB2003-studien, men var forskjellig fra SCAB2003-studien ved evaluering av fleksibel lamotrigindose (100 - 400 mg/dag) og inkluderte pasienter med bipolar I lidelse som nylig eller på daværende tidspunkt opplevde en manisk episode. Resultatene er vist i Tabell 7.

#### *Tabell 7: Oppsummering av resultat fra studier hvor effekt av lamotrigin for forebygging av stemningsepisoder hos pasienter med bipolar I lidelse er undersøkt*

‘Andel’ pasienter uten hendelser ved uke 76						
	SCAB2003-studien Bipolar I			SCAB2006-studien Bipolar I		
Inklusjonskriterie	Omfattende depressiv episode			Omfattende manisk episode		
	Lamotrigin	Litium	Placebo	Lamotrigin	Litium	Placebo
Ingen intervensjon	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-verdi Log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Ingen depresjon	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-verdi Log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Ingen mani	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-verdi Log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

I støtte-analyser av tid til første depressive episode og tid til første maniske/hypomaniske episode eller blandet episode hadde lamotriginbehandlede pasienter betydelig lengre tid til første depressive episode enn placebopasientene. Behandlingsforskjellen med hensyn på tid til første maniske/hypomaniske episode eller blandet episode var ikke statistisk signifikant.

Effekt av lamotrigin i kombinasjon med stemningsstabiliserende legemidler har ikke blitt tilstrekkelig undersøkt.

#### Pediatrik populasjon

Effekt og sikkerhet av kombinasjonsbehandling ved partielle anfall hos pasienter i alderen 1-24 måneder har blitt utredet i en liten, dobbeltblindet, placebokontrollert seponeringsstudie. Behandling ble startet hos 177 personer med dosetitrerings skjema tilsvarende skjema brukt for barn 2-12 år. Lamotrigin 2 mg tabletter er den laveste styrken tilgjengelig. Standard doseringsskjema ble derfor i enkelte tilfeller tilpasset i titreringsfasen (f.eks. administrasjon av 2 mg tablett annenhver dag når beregnet dose var mindre enn 2 mg). Serumkonsentrasjon ble målt etter 2 ukers titrering og videre dose ble enten redusert eller vedlikeholdt dersom konsentrasjon oversteg 0,41 mikrogram/ml, som er den forventede konsentrasjon hos voksne på dette tidspunktet. Dosereduksjon på opp til 90 % var påkrevd hos enkelte pasienter etter 2 ukers titrering. Trettiåtte respondenter (> 40 % nedgang i anfallshyppighet) ble randomisert til placebo eller fortsettelse av lamotrigin. Andel personer med behandlingssvikt var 84 % (16/19 personer) i placeboarmen og 58 % (11/19) i lamotriginarmen. Forskjellen var ikke statistisk signifikant: 26,3 % (95 % KI [-2,6 %; 50,2 %],  $p = 0,07$ ).

Totalt 256 personer i alderen 1 - 24 måneder har blitt eksponert for lamotrigin i doseringsområdet 1-15 mg/kg/dag i inntil 72 uker. Sikkerhetsprofilen av lamotrigin hos barn i alderen 1 måned til 2 år var liknende profilen hos eldre barn, med unntak av klinisk forverring av anfall ( $\geq 50$  %) som ble rapportert oftere hos barn under 2 år (26 %) sammenlignet eldre barn (14 %).

#### *Lennox-Gastaut syndrom*

Det finnes ikke noe data for monoterapi ved anfall assosiert med Lennox-Gastaut syndrom.

#### *Forebygging av stemningsepisoder hos barn (10 - 12 år) og ungdom (13 - 17 år)*

Barn og ungdommer av begge kjønn (10 - 17 år) som var diagnostisert med bipolar I lidelse og som hadde gått i remisjon eller blitt forbedret etter en bipolar episode under behandling med lamotrigin i kombinasjoner med samtidig antipsykotiske legemidler eller andre stemningsstabiliserende legemidler ble inkludert i en multisenter, parallell gruppe, placebokontrollert, dobbeltblindet, randomisert seponeringsstudie. Studien evaluerte effekt og sikkerhet av lamotrigin med rask frigivelse som tillegg i vedlikeholdsbehandling for å forsinke stemningsepisoder. Resultatet av den primære effektanalysen (tid for forekomst av en bipolar hendelse - TOBE) nådde ikke statistisk signifikans ( $p = 0,0717$ ), og effekt ble dermed ikke vist. I tillegg viste sikkerhetsresultater økt rapportering av selvmordsatferd hos lamotriginbehandlede pasienter: 5 % (4 pasienter) i lamotrigin armen sammenlignet med 0 i placebo (se pkt. 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiske egenskaper

## Absorpsjon

Lamotrigin blir raskt og fullstendig absorbert uten signifikant first-pass metabolisme. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås ca. 2,5 timer etter oral administrasjon. Tid til maksimal konsentrasjon er noe forsinket etter mat, men grad av absorpsjon er ikke påvirket. Det er betydelig inter-individuell variasjon for maksimal "steady-state" konsentrasjon, mens den individuelle konsentrasjonen varierer sjelden.

## Distribusjon

Plasmaproteinbinding: ca. 55 %. Det er usannsynlig at fortrenkning fra plasmaproteiner vil resultere i toksisitet.

Distribusjonsvolum: 0,92 - 1,22 L/kg.

## Biotransformasjon

Lamotrigin metaboliseres av UDP-glukuronyltransferaser.

Lamotrigin har i begrenset omfang egeninduksjon av metabolisme, avhengig av dose. Imidlertid er det lite hold for at lamotrigin påvirker farmakokinetikken av andre antiepileptika. Data tyder på at interaksjoner mellom lamotrigin og legemidler metabolisert av cytokrom P450-enzym er usannsynlige.

## Eliminasjon

Plasmaclearance hos friske personer er ca. 30 mL/min. Lamotriginclearance er primært metabolsk med påfølgende eliminering av glukuronidkonjugert materiale i urin. Mindre enn 10 % utskilles uendret i urin. Kun 2 % av lamotriginrelatert materiale utskilles i feces. Clearance og halveringstid er doseuavhengig. Halveringstid i plasma hos friske personer er anslått til ca. 33 timer (14 - 103 timer). I studier med personer med Gilberts Syndrom var den gjennomsnittlige clearance redusert med 32 % sammenlignet med normale kontroller, men verdiene var innen området for den generelle populasjonen.

Halveringstid av lamotrigin er i stor grad påvirket av annen samtidig legemiddelbruk. Gjennomsnittlig halveringstid er redusert til ca. 14 timer når gitt samtidig med glukuronideringsinduserende legemidler som eksempelvis karbamazepin og fenytoin, og øker til gjennomsnittlig ca. 70 timer når gitt samtidig kun med valproat (se pkt. 4.2).

## Linearitet

Farmakokinetikk av lamotrigin er lineær opp til 450 mg, som er den høyeste undersøkte enkeltdosen.

## Spesielle pasientgrupper

### *Barn*

Clearance justert for kroppsvekt er høyere hos barn enn hos voksne. Den høyeste clearanceverdien er hos barn under fem år. Halveringstid for lamotrigin er generelt kortere hos barn enn hos voksne med en gjennomsnittlig verdi på ca. 7 timer når gitt sammen med et enzyminduserende legemiddel som karbamazepin eller fenytoin. Halveringstid øker til gjennomsnittlig verdi 45 - 50 timer når gitt samtidig kun med valproat (se pkt. 4.2).

### *Spedbarn 2 - 26 måneder*

Hos 143 pediatriske pasienter i alderen 2 - 26 måneder med vekt 3 - 16 kg, som fikk samme orale doser per kg kroppsvekt som barn eldre enn 2 år, ble clearance redusert sammenlignet med eldre barn med samme kroppsvekt. Gjennomsnittlig halveringstid ble anslått til 23 timer hos spedbarn yngre enn

26 måneder med enzyminduserende behandling, 136 timer når gitt samtidig med valproat og 38 timer hos personer uten enzyminduserende behandling. Den inter-individuelle variasjonen for clearance var større i gruppen av pediatrike pasienter i alderen 2 - 26 måneder (47 %). Den antatte serumkonsentrasjonen hos barn 2 - 26 måneder var generelt i samme område som hos eldre barn, selv om høyere  $C_{max}$  nivå vil sannsynligvis bli observert hos noen barn med kroppsvekt under 10 kg.

#### *Eldre*

Resultat fra en farmakokinetisk populasjonsanalyse med både yngre og eldre epilepsipasienter i de samme studiene tydet på at clearance av lamotrigin ikke endres i klinisk relevant omfang. Etter enkeltdoser ble clearance redusert med 12 % fra 35 mL/min ved alder 20 år til 31 mL/min ved alder 70 år. Reduksjon etter 48 behandlingsuker var 10 % fra 41 til 37 mL/min mellom de yngste og eldste gruppene. I tillegg ble farmakokinetikk av lamotrigin undersøkt hos 12 friske, eldre personer etter inntak av en enkeltdose på 150 mg. Gjennomsnittlig clearance hos eldre (0,39 mL/min/kg) ligger innenfor området av gjennomsnittlig clearanceverdi (0,31 - 0,65 mL/min/kg) funnet i ni studier med yngre voksne etter enkeltdoser på 30 til 450 mg.

#### *Nedsatt nyrefunksjon*

Tolv frivillige med kronisk nyresvikt og seks personer som gjennomgikk hemodialyse fikk en enkeltdose 100 mg lamotrigin. Gjennomsnittlig clearance var 0,42 mL/min/kg (kronisk nyresvikt), 0,33 mL/min/kg (mellom hemodialyse) og 1,57 mL/min/kg (ved hemodialyse), sammenlignet med 0,58 mL/min/kg hos friske frivillige. Gjennomsnittlig halveringstid var 42,9 timer (kronisk nyresvikt), 57,4 timer (mellom hemodialyse) og 13,0 timer (ved hemodialyse), sammenlignet med 26,2 timer hos friske frivillige. Jevnt over ble omtrent 20 % (område = 5,6 - 35,1) av lamotriginmengden i kroppen eliminert i løpet av 4-timers hemodialyse. For denne pasientgruppen bør startdoser av lamotrigin være basert på andre legemidler pasienten bruker samtidig. Reduksjon av vedlikeholdsdose kan være effektivt hos pasienter med signifikant nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### *Nedsatt leverfunksjon*

Farmakokinetisk studie med enkeltdose ble utført hos 24 personer med varierende grad av nedsatt leverfunksjon og hos 12 friske frivillige som kontroller. Tilsynelatende median for clearance var 0,31, 0,24 eller 0,10 mL/min/kg hos pasienter med henholdsvis Grad A, B eller C (Child-Pugh klassifisering) nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med 0,34 mL/min/kg hos friske kontroller. Start-, opptrappings- og vedlikeholdsdose bør generelt reduseres hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2).

### **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Ikke-klinisk data viste ingen spesiell fare for mennesker basert på studier på sikkerhetsfarmakologi, toksisitetstester ved gjentatt dosering, gentoksisitet og karsinogent potensial.

Toksisitetsstudier av reproduksjon og utvikling hos gnagere og kanin viste ingen teratogen effekt, men redusert fødselsvekt og forsinket forbenning i skjelettet ved doser under eller tilsvarende den forventede kliniske dose ble sett. Da høyere doser ikke kan testes ut i dyrestudier på grunn av maternell toksisitet, er lamotrigins teratogene potensiale ikke karakterisert utover klinisk eksponering.

Hos rotter ble det observert en økt forekomst av føtal og postnatal dødelighet når lamotrigin ble administrert sent i drektigheten eller like etter fødsel. Disse effektene ble observert ved eksponeringsnivåer lavere enn forventet klinisk eksponering.

Hos unge rotter ble en effekt på læring i Biel labyrint test, noe forsinket balanopreputial separasjon og vaginal tydelighet samt redusert vektøkning etter fødsel sett hos F1 dyr ved eksponering mindre enn terapeutisk eksponering hos voksne mennesker basert på kroppsoverflate.

Dyrestudier viste ingen nedsatt fertilitet ved eksponering for lamotrigin. Lamotrigin reduserte det føtale folsyrenivået hos rotter. Folsyremangel antas å være assosiert med en økt risiko for medfødte misdannelser hos dyr og mennesker.



Lamotrigin forårsaket en dose-relatert hemming av hERG kanal halestrøm hos humane, embryonale nyreceller. IC50 var ca. ni ganger over maksimal terapeutisk fri konsentrasjon. Lamotrigin gav ikke en QT forlengelse hos dyr ved eksponering opp til ca. to ganger maksimal terapeutisk fri konsentrasjon. I en klinisk studie var det ingen klinisk signifikant effekt av lamotrigin på QT intervallet hos voksne, friske frivillige (se pkt. 5.1).

*In vitro*-studier viser at lamotrigin viser klasse IB antiarytmisk aktivitet ved terapeutiske relevante konsentrasjoner. Den hemmer humane kardiale natriumkanaler med hurtig innsettende og forskjøvet kinetikk og sterk spenningsavhengighet, i samsvar med andre klasse IB antiarytmika. Ved terapeutiske doser bremset ikke lamotrigin ventrikulær ledningshastighet (utvidet QRS) hos friske individer i en grundig QT-studie. Hos pasienter med klinisk betydningsfull strukturell eller funksjonell hjertesykdom kan lamotrigin imidlertid bremse ventrikulær ledningshastighet (utvide QRS) og indusere proarytmi (se pkt 4.4).

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Hjelpetoffer**

2, 5, 25, 50, 100 og 200 mg tyggetabletter/dispergerbare tableletter:

Kalsiumkarbonat

Hydroksypropylcellulose (lav substituert)

Aluminiummagnesiumsilikat

Natriumstivelseglykolat (Type A)

Povidon K30

Sakkarinnatrium

Magnesiumstearat

Solbærsmak

### **6.2 Uforlikeligheter**

Ikke relevant

### **6.3 Holdbarhet**

Blisterpakning

5, 25, 50, 100 og 200 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

3 år

Boks

5 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

3 år

2 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

2 år

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

2 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:

HDPE boks med barnesikring/forseglet lukkeanordning

Pakningsstørrelse 30 tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

5 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
PVC/PVdC aluminium blisterfolie

Pakningsstørrelse 10, 14, 28, 30, 42, 50 eller 56 tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

5 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
HDPE boks med barnesikring/forseglet lukkeanordning

Pakningsstørrelse 14, 28, 30, 42, 56 eller 60 tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

25 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
PVC/PVdC aluminium blisterfolie eller barnesikret PVC/PVdC/aluminium blisterfolie/papirblister.

Pakningsstørrelse 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 eller 60 tyggetabletter/dispergerbare tabletter.

50 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
PVC/PVdC aluminium blisterfolie eller barnesikret PVC/PVdC/aluminium blisterfolie/papirblister.

Pakningsstørrelse 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tyggetabletter/  
dispergerbare tabletter.

100 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
PVC/PVdC aluminium blisterfolie eller barnesikret PVC/PVdC/aluminium blisterfolie/papirblister.

Pakningsstørrelse 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tyggetabletter/  
dispergerbare tabletter.

200 mg tyggetabletter/dispergerbare tabletter:  
PVC/PVdC aluminium blisterfolie eller barnesikret PVC/PVdC/aluminium blisterfolie/papirblister.

Pakningsstørrelse 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eller 200 tyggetabletter/  
dispergerbare tabletter.

Alle pakningsstørrelser vil ikke nødvendigvis bli markedsført.

## **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon**

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

## **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

GlaxoSmithKline AS  
Postboks 180 Vinderen  
0319 Oslo  
Tlf: 22 70 20 00

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

2 mg: 00-2581  
5 mg: 8198  
25 mg: 8199  
50 mg: 96-1876  
100 mg: 8200  
200 mg: 96-1877

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

2 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 08. januar 2002

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

5 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. april 1996

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

25 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. april 1996

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

50 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. januar 1997

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

100 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. april 1996

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

200 mg:

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. januar 1997

Dato for siste fornyelse: 13. oktober 2008

## **10. OPPDATERINGSDATO**

02.05.2024