

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergoituva tabletti
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergoituva tabletti
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergoituva tabletti
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 25 mg lamotrigiinia.
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 50 mg lamotrigiinia.
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 100 mg lamotrigiinia.
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 200 mg lamotrigiinia.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 2,92 mg sorbitolia (E420).
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 5,84 mg sorbitolia (E420).
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 11,67 mg sorbitolia (E420).
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergoituva tabletti: Yksi tabletti sisältää 23,33 mg sorbitolia (E420).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3 LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergoituvat tabletit: Valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä "L" ja "25" ja toinen puoli on sileä.
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergoituvat tabletit: Valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä "L" ja "50" ja toinen puoli on sileä.
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergoituvat tabletit: Valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä "L" ja "100" ja toinen puoli on sileä.
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergoituvat tabletit: Valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä "L" ja "200" ja toinen puoli on sileä.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Epilepsia

Aikuiset ja vähintään 13-vuotiaat nuoret

- (a) Yhdistelmähoitona tai monoterapiana osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös toonis-kloonisten kohtausten hoitoon
- (b) Lennox–Gastaut’n oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon. Lamotrigiini annetaan lisälääkkeenä, mutta se voi olla myös ensimmäinen epilepsialääke Lennox–Gastaut’n oireyhtymän hoidossa.

2–12 -vuotiaat lapset ja nuoret

- (c) Yhdistelmähoitona osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös tooniskloonisten kohtausten ja Lennox–Gastaut’n oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon.
- (d) Monoterapiana tyypillisten poissaolokohtausten hoitoon.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Aikuiset, vähintään 18-vuotiaat

- Depressiojaksojen esto potilailla, joilla on tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, joilla on pääasiassa depressiivisiä jaksoja (ks. kohta 5.1).

Lamotriginin ratiopharm ei ole tarkoitettu maanisten tai depressiivisten jaksojen akuuttiin hoitoon.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Jos (esim. lapsille epilepsian hoitoon tai potilaalle, joilla on maksasairaus) laskettu annos ei vastaa täysiiä tabletteja, käytetään annoksena alempaa täysien tablettien määrää.

Hoidon uudelleen aloittaminen

Kun Lamotriginin ratiopharm -hoito aloitetaan uudestaan potilaalle, joka on jostain syystä lopettanut sen käytön, on syytä harkita annoksen nostamista hoitotasolle vähitellen, koska suuriin lamotrigiini-aloitusannoksiin ja lamotrigiiniannoksen nostamiseen liian nopeasti liittyy lisääntynyt vaara saada vakava ihottuma (ks. kohta 4.4). Mitä pitempi aika edellisestä annoksesta on kulunut, sitä suurempi syy on harkita annoksen vähittäistä nostamista hoitotasolle. Kun lamotrigiinihoidon lopettamisesta on kulunut viisi puoliintumisaikaa (ks. kohta 5.2), Lamotriginin ratiopharm -annos on yleensä nostettava hoitotasolle noudattaen hoidon aloittamisesta annettuja ohjeita.

Suosittelaa, että Lamotriginin ratiopharm -hoitoa ei aloiteta uudestaan potilaalle, jotka ovat lopettaneet sen käytön aikaisempaan hoitoon liittyneen ihottuman vuoksi, ellei katsota, että hoidosta mahdollisesti koituva hyöty on selvästi suurempi kuin mahdolliset riskit.

Epilepsia

Alla esitetään suositukset annoksen nostamiseksi ja ylläpitoannoksiksi aikuisille ja vähintään 13-vuotiaille nuorille (taulukko 1) ja 2–12-vuotiaille lapsille ja nuorille (taulukko 2). Ihottumavaaran vuoksi suositeltua aloitusannosta ei pidä ylittää eikä annosta nostaa esitettyä nopeammin (ks. Varoitukset ja varotoimet).

Jos potilaalta jätetään jokin muu samanaikaisesti käytetty epilepsialääke pois tai jos muita epilepsia- tai muita lääkkeitä lisätään lääkeyhdistelmiin, joissa on lamotrigiini, on otettava huomioon, mitä vaikutuksia tällä on lamotrigiinin farmakokinetiikkaan (ks. kohta 4.5)

Taulukko 1: Aikuiset ja vähintään 13-vuotiaat nuoret – suositeltu annostus epilepsian hoitoon

| Lääkeyhdistelmä | Viikot 1 + 2 | Viikot 3 + 4 | Tavallinen ylläpitoannos |
|---|---------------------------------------|---------------|--|
| Monoterapia | 25 mg x 1 /vrk | 50 mg x 1/vrk | 100–200 mg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoon annosta voidaan nostaa enintään 50–100 mg/vrk viikon tai kahden välein Joillakin potilailla haluttu vaste on saatu vasta annoksella 500 mg/vrk |
| Yhdistelmähoito valproaatin (lamotrigiinin glukuronidaation estäjä, ks. kohta 4.5) KANSSA: | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää valproaatin kanssa, muista samanaikaisista lääkkeistä riippumatta | 12,5 mg/vrk (25 mg joka toinen päivä) | 25 mg x 1/vrk | 100–200 mg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoon annosta voidaan nostaa enintään 25–50 mg/vrk viikon tai kahden välein kunnes saavutetaan haluttu vaste |
| Yhdistelmähoito, EI valproaattia, lamotrigiinin glukuronidaation indusoijien KANSSA (ks. kohta 4.5) | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää, kun potilas ei saa valproaattia, mutta saa jotain seuraavista: fenytoiini karbamatsepiini fenobarbitaali primidoni rifampisiini lopinaviiri/ritonaviiri | 50 mg x 1/vrk | 50 mg x 2/vrk | (100–200 mg) x 2/vrk Ylläpitoon annosta voidaan nostaa enintään 100 mg/vrk viikon tai kahden välein, kunnes saavutetaan haluttu vaste. Joillakin potilailla haluttu vaste on saatu vasta annoksella 700 mg/vrk |
| Yhdistelmähoito, EI valproaattia, EI lamotrigiinin glukuronidaation indusioijia (ks. kohta 4.5) | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää, sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät merkittävästi estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota. | 25 mg x 1/vrk | 50 mg x 1/vrk | 100–200 mg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoon annosta voidaan nostaa enintään 50–100 mg/vrk viikon tai kahden välein kunnes saavutetaan haluttu vaste. |
| Potilaille, jotka saavat sellaisia epilepsialääkkeitä, joiden farmakokineettistä interaktiota lamotrigiinin kanssa ei vielä tiedetä (ks. kohta 4.5), annos suositellaan toistaiseksi nostettavaksi kuten potilaille, jotka saavat samanaikaisesti valproaattia. | | | |

Taulukko 2: 2–12 -vuotiaat lapset ja nuoret suositeltu annostus epilepsian hoitoon (kokonaisvuorokausiannos mg/kg)**

| Lääkeyhdistelmä | Viikot 1 + 2 | Viikot 3 + 4 | Ylläpitoannos |
|---|--|--|--|
| Monoterapia/tyypilliset poissaolo-kohtaukset | 0,3 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) | 0,6 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) | 1–15 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoannoksen saavuttamiseksi annosta voidaan nostaa enintään 0,6 mg/kg/vrk viikon tai kahden viikon välein, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste, maksimiylläpitoannokseen 200 mg/vrk |
| Yhdistelmähoito valproaatin (lamotrigiinin glukuronidaation estäjä – ks. kohta 4.5) KANSSA | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää valproaatin kanssa muista samanaikaista lääkkeitä riippumatta | 0,15 mg/kg x* 1/vrk | 0,3 mg/kg x 1/vrk | 1–5 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoannoksen saavuttamiseksi annosta voidaan nostaa enintään 0,3 mg/kg/vrk viikon tai kahden välein, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste; maksimiylläpitoannos on 200 mg/vrk |
| Yhdistelmähoito, EI valproaattia, lamotrigiinin glukuronidaation indusoijien KANSSA (ks. kohta 4.5) | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää, kun hoitoon ei kuulu valproaatti, mutta muuna lääkityksenä on: fenytoini karbamatsepiini fenobarbitaali primidoni rifampisiini lopinaviiri/ritonaviiri | 0,3 mg/kg x 2/vrk | 0,6 mg/kg x 2/vrk | 5–15 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoannoksen saavuttamiseksi annosta voidaan nostaa enintään 1,2 mg/kg/vrk viikon tai kahden välein, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste; maksimiannos on 400 mg/vrk |
| Yhdistelmähoito EI valproaattia, EI lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.5) | | | |
| Tätä annostusta tulee käyttää, sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät merkittävästi estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota. | 0,3 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) | 0,6 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) | 1–10 mg/kg/vrk (1 tai 2 annosta/vrk) Ylläpitoannoksen saavuttamiseksi annosta voidaan nostaa 0,6 mg/kg/vrk viikon tai kahden välein; maksimiannos on 200 mg/vrk |
| Potilaille, jotka saavat sellaisia lääkkeitä, joiden farmakokineettistä interaktiota lamotrigiinin kanssa ei vielä tiedetä (ks. Yhteisvaikutukset), annos suositellaan toistaiseksi nostettavaksi kuten potilaille, jotka saavat samanaikaisesti valproaattia. | | | |
| Jos lapsipotilaan laskennallinen annos jää pienemmäksi kuin 25 mg, on harkittava toisen lääkevaihtoehdon käyttöä. ÄLÄ yritä annostella vain osittaista dispergoituvaa tablettia. *Jos laskennallinen vuorokausiannos on alle 1 mg, lamotrigiinia ei pidä käyttää. | | | |

****** Jos lamotrigiinin laskennallinen annos ei ole saavutettavissa käyttämällä kokonaisia tabletteja, annos tulisi pyöristää alaspäin lähimpään kokonaiseen tablettiin.

Lapsipotilaiden painoa on seurattava ja annosta tarvittaessa muutettava vastaavasti, jotta varmistetaan, että annos pysyy terapeuttisella tasolla. On todennäköistä, että 2–6 -vuotiaat lapset tarvitsevat ylläpitoannoksia, jotka ovat suositellun annosvälin korkeammassa päässä.

Jos epilepsia saadaan hallintaan yhdistelmähoidolla, samanaikaisesti käytetyt lääkkeet voidaan vähitellen lopettaa ja jatkaa potilaan hoitoa Lamotrigin ratiopharm -monoterapialla.

Alle 2-vuotiaat lapset

Lamotrigin ratiopharmin tehosta ja turvallisuudesta yhdistelmähoitona osittaisten kohtausten hoidossa 1 kk – 2 – vuotiailla lapsilla on vain vähän tietoa (ks. kohta 4.4). Alle 1 kk ikäisistä lapsista ei ole lainkaan tietoja. Täten Lamotrigin ratiopharmia ei suositella käytettäväksi alle 2-vuotiaille lapsille. Jos kliinisen syin kuitenkin päätetään hoitaa tällaista lasta, ks. kohdat 4.4, 5.1 ja 5.2.

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Alla olevissa taulukoissa esitetään annoksen nostaminen ja ylläpitoannokset vähintään 18-vuotiaille aikuisille. Siirtymävaiheen annostusohje kattaa lamotrigiiniannoksen nostamisen vakaalle ylläpitoannokselle kuuden viikon aikana (taulukko 3), minkä jälkeen muiden psykotrooppisten ja/tai antiepileptisten lääkkeiden käyttö voidaan lopettaa, jos tämä on kliinisesti perusteltua (taulukko 4). Annoksen muuttamista koskevat ohjeet tapauksiin, joissa hoitoon lisätään muita psykotrooppisia ja/tai epilepsialääkkeitä, on myös alla (taulukko 5). Ihottumavaaran vuoksi aloitusannosta ei saa ylittää eikä annosta nostaa esitettyä nopeammin (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3: Suositus annoksen nostamiseksi vakaalle ylläpitotasolle aikuispotilaille (yli 18 v), joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö

| Lääkeyhdistelmä | Viikot 1–2 | Viikot 3–4 | Viikko 5 | Tavoiteltu ylläpitoannos (viikko 6)* |
|---|---------------------------------------|---|--|--|
| Lamotrigiininoterapia TAI yhdistelmänä potilaille, jotka EIVÄT saa valproaattia EIVÄTKÄ lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä (ks. Kohta 4.5) | | | | |
| Tätä annostusta käytetään sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi | 25 mg/vrk (kerran vuorokaudessa) | 50 mg/vrk (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) | 100 mg/vrk (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) | 200 mg/vrk – tavanomainen tavoiteannos optimaalisen vasteen saamiseksi (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) Kliinisissä tutkimuksissa käytetty annoksia 100–400 mg/vrk |
| Yhdistelmänä valproaatin KANSSA (lamotrigiinin glukuronidaatiota estävän lääke) | | | | |
| Tätä annostusta käytetään valproaatin kanssa riippumatta muista samanaikaisesti käytetyistä lääkkeistä | 12,5 mg/vrk (25 mg joka toinen päivä) | 25 mg/vrk (kerran vuorokaudessa) | 50 mg/vrk (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) | 100 mg/vrk tavanomainen tavoiteannos optimaalisen vasteen saamiseksi (kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen) Maksimiannos 200 mg/vrk vasteesta riippuen |
| Yhdistelmänä potilaille, jotka EIVÄT SAA valproaattia, mutta SAAVAT lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivaa lääkettä (ks. kohta 4.5) | | | | |
| Tätä annostusta käytetään potilaille, jotka eivät saa valproaattia, mutta saavat: fenytoiinia karbamatsepiinia fenobarbitaalia primidonia rifampisiinia lopinaviiria/ ritonaviiria | 50 mg/vrk (kerran vuorokaudessa) | 100 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) | 200 mg/vrk (jaettuna kahteen annokseen) | 300 mg/vrk viikolla 6, nostetaan viikolla 7 tavalliseen tavoiteannokseen 400 mg/vrk, jos tarpeen (jaettuna kahteen annokseen) |
| HUOM: Potilaille, jotka saavat sellaisia lääkkeitä, joiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lamotrigiinin kanssa ei tunneta (ks. kohta 4.5), annos nostetaan kuten potilaille, jotka saavat samanaikaisesti valproaattia. | | | | |
| * Tavoiteltu ylläpitoannos vaihtelee riippuen kliinisestä vasteesta. | | | | |

Taulukko 4: Vähintään 18-vuotiaat aikuiset - vakaan tilan vuorokausiannos kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon samanaikaisesti käytettyjen muiden psykotrooppisten lääkkeiden käytön lopettamisen jälkeen

Kun tavoiteltu päivittäinen ylläpitoannostus on saavutettu, muut lääkevalmisteet voidaan lopettaa alla olevan taulukon mukaisesti.

| Lääkeyhdistelmä | Nykyinen vakaan tilan lamotrigiiniannos (ennen lopettamista) | Viikko 1 (lopettamisesta Alkaen) | Viikko 2 | Viikosta 3 Alkaen* |
|---|--|----------------------------------|---|-------------------------------------|
| Lopetetaan valproaatti (lamotrigiinin glukuronidaatiota estävä lääke, ks. kohta 4.5), riippuen alkuperäisestä lamotrigiiniannoksesta: | | | | |
| Kun valproaatti lopetetaan, kaksinkertaista vakaan tilan annos, ei yli 100 mg:lla/viikko | 100 mg/vrk | 200 mg/vrk | jatka tällä annoksella (200 mg/vrk) (kahtena annoksena) | |
| | 200 mg/vrk | 300 mg/vrk | 400 mg/vrk | jatka tällä annoksella (400 mg/vrk) |
| Lopetetaan lamotrigiinin glukuronidaatiota lisäävä lääke (ks. Kohta 4.5) riippuen lamotrigiinin alkuperäisannoksesta | | | | |
| Tätä annostusta käytetään, kun lopetetaan jokin/jotkin seuraavista: fenytoiini karbamatsepiini fenobarbitaali primidoni rifampisiini lopinaviiri/ritonaviri | 400 mg/vrk | 400 mg/vrk | 300 mg/vrk | 200 mg/vrk |
| | 300 mg/vrk | 300 mg/vrk | 225 mg/vrk | 150 mg/vrk |
| | 200 mg/vrk | 200 mg/vrk | 150 mg/vrk | 100 mg/vrk |
| Lopetetaan lääke, joka EI estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi (ks. kohta 4.5) | | | | |
| Tätä annostusta käytetään, kun lopetetaan sellaisen lääkkeen käyttö, joka ei estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi | Jatka tavoiteannoksella, joka on saavutettu annoksen noston yhteydessä (200 mg/vrk) (kahtena annoksena) (annosväli 100–400 mg) | | | |
| Potilaille, jotka käyttävät sellaisia lääkkeitä, joiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lamotrigiinin kanssa ei tunneta (ks. kohta 4.5), tulee pitää lamotrigiiniannos samalla tasolla ja säätää lamotrigiiniannosta klinisen vasteen perusteella. | | | | |
| * annosta voidaan tarvittaessa nostaa tasolle 400 mg/vrk | | | | |

Taulukko 5: Vähintään 18-vuotiaat aikuiset - lamotrigiinin vuorokausiannosten tarkistaminen potilaille, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö ja joiden hoitoon lisätään jokin toinen lääke

Lamotrigiinin vuorokausiannoksen muuttamisesta toisen lääkevalmisteen lisäämisen jälkeen ei ole kliinistä kokemusta. Interaktiotutkimuksiin pohjautuen voidaan kuitenkin antaa seuraavat suositukset

| Lääkeyhdistelmä | Nykyinen vakaan tilan Lamotrigiiniannos (mg/vrk) (ennen lisääystä) | Viikko 1 (lisäyksen alussa) | Viikko 2 | Viikosta 3 alkaen |
|--|--|-----------------------------|-------------------------------------|-------------------|
| Lisätään valproaatti (lamotrigiinin glukuronidaatiota estävä lääke, ks. kohta 4.5), riippuen alkuperäisestä lamotrigiiniannoksesta: | | | | |
| Tätä annostusta käytetään muusta lääkityksestä riippumatta, kun valproaatti lisätään hoitoon | 200 mg/vrk | 100 mg/vrk | Jatka tällä annoksella (100 mg/vrk) | |
| | 300 mg/vrk | 150 mg/vrk | Jatka tällä annoksella (150 mg/vrk) | |
| | 400 mg/vrk | 200 mg/vrk | Jatka tällä annoksella (200 mg/vrk) | |
| Lisätään lamotrigiinin glukuronidaatiota lisäävä lääke potilaalle, joka EI saa valproaattia (ks. kohta 4.5), riippuen alkuperäisestä lamotrigiiniannoksesta: | | | | |
| Tätä annostusta käytetään potilaille, joille lisätään jokin seuraavista, mutta ei valproaattia: fenytoini karbamatsepiini fenobarbitaali primidoni rifampisiini lopinaviiri/ritonaviri | 200 m/vrk | 200 mg/vrk | 300 mg/vrk | 400 mg/vrk |
| | 150 mg/vrk | 150 mg/vrk | 225 mg/vrk | 300 mg/vrk |
| | 100 mg/vrk | 100 mg/vrk | 150 mg/vrk | 200 mg/vrk |
| Lisätään lääkkeitä, jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi (ks. kohta 4.5): | | | | |
| Tätä annostusta käytetään, kun lisätään muita lääkkeitä jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi. | Jatka annoksen nostamisen kautta saavutettua tavoiteannosta (200 mg/vrk; annosväli 100–400 mg) | | | |
| Potilaille, jotka käyttävät sellaisia lääkkeitä, joiden farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia lamotrigiinin kanssa ei tunneta (ks. kohta 4.5), tulee käyttää lamotrigiinin ja valproaatin yhteiskäyttöä koskevia ohjeita. | | | | |

Lamotrigin ratiopharmin lopettaminen potilailta, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu eroa haittavaikutusten esiintyvyydessä, vakavuudessa tai tyypissä lamotrigiinin ja plasebon välillä, kun lamotrigiinihoito lopetettiin äkillisesti. Sen vuoksi potilaat voivat lopettaa Lamotrigin ratiopharmin käytön ilman asteittaista annoksen pienentämistä.

Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret

Lamotriigin ratiopharmia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille, sillä satunnaistettu lääkkeen purkamistutkimus (withdrawal study) ei osoittanut merkittävää tehoa ja osoitti lisääntyneitä suisidaalisuutta (ks. kohta 4.4 ja 5.1).

Lamotriigin ratiopharmin annostukseen liittyviä yleisiä suosituksia erityisryhmille

Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävät naiset

Etinyyliestradioli/levonorgestreeli-yhdistelmävalmisteiden (30 mikrog/150 mikrog) käyttö lisää lamotriigiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, mistä johtuen lamotriigiinipitoisuudet laskevat. Annoksen alkutitrauksen jälkeen voidaan tarvita korkeampia lamotriigiinilläpitoannoksia (jopa kaksinkertaisia), jotta saavutetaan suurin mahdollinen terapeutinen vaste. Taukoviikon aikana, jolloin tabletteja ei oteta, on havaittu lamotriigiinipitoisuuksien nousevan jopa kaksinkertaisiksi. Annosriippuvaiset haittavaikutukset ovat tällöin mahdollisia. Sen vuoksi on syytä harkita ensi sijassa sellaista ehkäisyä, johon ei liity taukoviikkoa (esim. jatkuvasti otettavia hormoni- tai ei-hormonaalisia menetelmiä; ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden aloittaminen lamotriigiinia saavalle potilaalle, joka EI saa lamotriigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä

Lamotriigiinin ylläpitoannosta joudutaan useimmissa tapauksissa nostamaan jopa kaksinkertaiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Suositellaan, että hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käytön aloittamisen jälkeen lamotriigiiniannosta nostetaan 50–100 mg/vrk joka viikko yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Annosta ei saa nostaa tätä nopeammin, ellei kliininen vaste tue suurempia muutoksia. Seerumin lamotriigiinipitoisuuksien mittaamista ennen hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käytön aloittamista ja sen jälkeen voidaan harkita, vahvistuksena sille, että alkuperäinen lamotriigiinipitoisuus säilyy. Jos tarpeen, annosta pitää muuttaa. Naisilla, jotka saavat sellaista hormonaalista ehkäisyvalmistetta, johon kuuluu taukoviikko (ts. ei oteta tabletteja), seerumin lamotriigiinipitoisuus tulee mitata aktiivihoidon 3. viikolla, ts. ehkäisytablettien syklin 15.–21. päivänä. On syytä harkita ensisijaisesti sellaista ehkäisyä, jossa ei ole taukoviikkoja (esim. jatkuvasti otettavia hormonaalisia ehkäisytabletteja tai ei-hormonaalisia menetelmiä; ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

Hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käytön lopettaminen potilaalla, joka saa lamotriigiinia ylläpitoannoksina mutta EI lamotriigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä

Lamotriigiinin ylläpitoannosta joudutaan useimmissa tapauksissa pienentämään jopa 50 %:lla (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Suositellaan, että päivittäistä annosta pienennetään vähitellen 50–100 mg:lla viikossa (ei enempää kuin 25 %:lla vuorokausiannoksesta viikossa) kolmen viikon aikana, ellei kliininen vaste anna aiheutta muuhun. Seerumin lamotriigiinipitoisuuksien mittaamista ennen hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käytön lopettamista ja sen jälkeen voidaan harkita, vahvistuksena sille, että alkuperäinen lamotriigiinipitoisuus säilyy. Naisilla, jotka haluavat lopettaa sellaisen hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käytön, johon kuuluu taukoviikko (ts. ei oteta tabletteja), seerumin lamotriigiinipitoisuus tulee mitata aktiivihoidon 3. viikolla, ts. ehkäisytablettien syklin 15. – 21. päivänä. Hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden pysyvän lopettamisen jälkeisen lamotriigiinipitoisuuden selvittämiseksi otettavaa näytettä ei tule ottaa lopettamisen jälkeisen ensimmäisen viikon aikana.

Lamotriigiinihoidon aloittaminen potilaalle, joka saa hormonaalista ehkäisyvalmistetta

Annos tulee nostaa tavalliseen tapaan, kuten yllä olevissa taulukoissa on esitetty.

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden aloittaminen ja lopettaminen potilaille, jotka saavat lamotrigiinin ylläpitoannoksia ja jotka SAAVAT lamotrigiinin glukuronidaation indusoijia

Lamotrigiinin ylläpitoannosta ei ehkä tarvitse muuttaa.

Käyttö atatsanaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

Suositeltuun annoksen nostoaikatauluun ei tarvitse tehdä muutoksia, kun lamotrigiini lisätään atatsanaviiri/ritonaviirihoitoon.

Lamotrigiinin annosta saatetaan joutua kasvattamaan atatsanaviiri/ritonaviirihoiton aloittamisen jälkeen ja vähentämään hoidon lopettamisen jälkeen potilailla, jotka jo käyttävät lamotrigiinin ylläpitoannoksia mutta eivät käytä glukuronidaation indusoijaa. Plasman lamotrigiinipitoisuuden seuranta tulisi suorittaa ennen atatsanaviiri/ritonaviirihoiton aloittamista ja kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta tai lopettamisesta, jotta nähdään, tarvitseeko lamotrigiinin annosta muuttaa (ks. kohta 4.5)

Käyttö lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

Suositeltuun annoksen nostoaikatauluun ei tarvitse tehdä muutoksia, kun lamotrigiini lisätään lopinaviiri/ritonaviirihoitoon.

Lamotrigiinin annosta saatetaan joutua kasvattamaan lopinaviiri/ritonaviirihoiton aloittamisen jälkeen ja vähentämään hoidon lopettamisen jälkeen potilailla, jotka jo käyttävät lamotrigiinin ylläpitoannoksia mutta eivät käytä glukuronidaation indusoijaa. Plasman lamotrigiinipitoisuuden seuranta tulisi suorittaa ennen lopinaviiri/ritonaviirihoiton aloittamista ja kahden viikon kuluessa hoidon aloittamisesta tai lopettamisesta, jotta nähdään, tarvitseeko lamotrigiinin annosta muuttaa (ks. kohta 4.5)

Vanhukset (yli 65 v)

Annosta ei tarvitse muuttaa vanhuksille. Lamotrigiinin farmakokinetiikka tässä ikäryhmässä ei poikkea merkittävästi nuorempien aikuisten farmakokinetiikasta (ks. kohta 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta

On noudatettava varovaisuutta, kun Lamotrigin ratiopharmia annetaan potilaalle, jolla on munuaisten vajaatoimintaa. Potilaille, joilla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, aloitusannos tulee määrätä potilaan muiden samanaikaisesti saamien lääkkeiden mukaan; alemmat ylläpitoannokset voivat olla tehokkaita potilailla, joilla on merkittävä munuaisten vajaatoiminta (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta, annosten nostoa ja ylläpitoannoksia on yleensä pienennettävä noin 50 %:lla potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti heikentynyt (Child–Pugh luokka B) ja 75 %:lla potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child–Pugh luokka C). Annosten nostaminen ja ylläpitoannokset on määriteltävä kliinisen vasteen perusteella (ks. 5.2 Farmakokinetiikka).

Antotapa

Suun kautta.

Lamotrigin ratiopharm dispergoituvat tabletit voidaan liuottaa pieneen määrään nestettä (vähintään niin paljon nestettä, että koko tabletti peittyi) tai niellä sellaisenaan pienen nestemäärän kanssa. Älä yritä annostella vain osaa dispergoituvasta tablettista.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihottuma

Lamotrigiinihoidon yhteydessä on raportoitu ihohaittavaikutuksia. Nämä ovat yleensä ilmaantuneet ensimmäisten 8 viikon aikana lamotrigiinihoidon aloittamisesta. Suurin osa ihottumista on lieviä ja itsestään rajoittuvia, mutta myös vakavia, sairaalahoitoa ja lamotrigiinihoidon lopettamista vaativia ihottumia on raportoitu. Tällaisia ovat muun muassa mahdollisesti hengenvaaralliset ihoreaktiot, kuten Stevens–Johnsonin syndrooma (SJS), toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN) ja lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS) eli ns. hypersensitiviteettisyndrooma (HSS) (ks. kohta 4.8).

Aikuisilla, jotka osallistuivat sellaisiin kliinisiin tutkimuksiin, joissa käytettiin nykyisiä lamotrigiinin annostusohjeita, vakavia ihottumia oli noin yhdellä 500 epilepsiapotilaasta. Noin puolet näistä tapauksista on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymänä (yksi tuhannesta). Kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, vakavaa ihottumaa esiintyi noin yhdellä tuhannesta.

Vakavien ihottumien riski on lapsilla suurempi kuin aikuisilla. Useista kliinisistä tutkimuksista saatu tieto viittaa siihen, että lapsilla sairaalahoitoa vaativien ihottumien esiintyvyys on yksi kolmesta sadasta – yksi sadasta.

Lapsilla ihottuman ilmaantumista voidaan erehtyä luulemaan tulehdukseksi. Lääkäreiden on syytä harkita lääkereaktion mahdollisuutta, jos lapselle kehittyy ihottuma ja kuumetta kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Lisäksi ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

- korkeisiin lamotrigiiniannoksiin ja annoksen nostamiseen suositeltua nopeammin (ks. kohta 4.2).
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. kohta 4.2).

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, jotka ovat olleet allergisia muille epilepsialääkkeille tai saaneet niistä ihottumaa, koska näillä potilailla ei-vakavat ihottumat olivat noin kolme kertaa yleisempiä kuin muilla potilailla.

Kaikki potilaat (aikuiset ja lapset), joille kehittyy ihottuma, on tutkittava välittömästi ja harkittava Lamotrigin ratiopharm -hoidon lopettamista, ellei ole selvää, että ihottuma ei liity lääkitykseen. Lamotrigiinihoitoa ei pidä aloittaa uudestaan potilaille, jotka ovat lopettaneet hoidon aikaisempaan lamotrigiinihoitoon liittyneen ihottuman vuoksi, ellei mahdollinen hyöty ole selvästi suurempi kuin tähän liittyvät vaarat. Jos potilaalle on kehittynyt SJS, TEN tai DRESS lamotrigiinin käytön yhteydessä, lamotrigiinin käyttöä ei saa koskaan aloittaa uudelleen kyseiselle potilaalle.

Ihottumaa on raportoitu myös osana yliherkkyussyndroomaa (DRESS). Tähän oireyhtymään liittyy vaihteleva systeeminen oireisto, mm. kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus, verenmaksan, ja munuaisten poikkeavuudet ja aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.8). Oireyhtymän vakavuus vaihtelee huomattavasti ja se saattaa, tosin harvoin, johtaa DIC-oireyhtymään ja useiden elinten toiminnan pysähtymiseen. On tärkeää huomata, että potilaalla voi olla varhaisia yliherkkyysoireita (esim. kuumetta ja lymfadenopatiaa), vaikka ihottumaa ei esiinnykään. Jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmaantuu, potilas on välittömästi tutkittava ja Lamotrigin ratiopharm -hoito lopetettava, ellei oireille ole muuta syytä.

Aseptinen meningiitti meni useimmissa tapauksissa ohi, kun lamotrigiinihoito lopetettiin, mutta palasi useimmissa tapauksissa, kun lamotrigiinihoito aloitettiin uudestaan. Uudelleenaloituksen yhteydessä oireet

palasivat nopeasti ja ne olivat usein vakavampia kuin aikaisemmin. Lamotrigiinia ei saa aloittaa uudestaan potilaille, joiden hoito on aikaisemmin lopetettu lamotrigiiniin liittyvän aseptisen meningiitin vuoksi.

Lisäksi on ilmoitettu valoherkkyysoireista, jotka liittyvät lamotrigiinin käyttöön (ks. kohta 4.8). Monissa tapauksissa reaktio ilmaantui suuren annoksen (vähintään 400 mg) yhteydessä, suurennettaessa annosta tai suurennettaessa annosta nopeasti. Jos potilaalla on merkkejä valoherkkyydestä (esimerkiksi kohtalaisen vakava auringonpolttama) ja jos sen epäillään liittyvän lamotrigiinin käyttöön, on syytä harkita hoidon lopettamista. Jos lamotrigiinihoidon jatkamisen katsotaan olevan kliinisesti perusteltua, potilasta on kehotettava välttämään auringonvaloa ja keinotekoisista UV-valoa sekä suojattava itsensä esimerkiksi suojavaatteiden ja aurinkosuoja-voiteiden avulla.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Lamotrigiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu HLH-tapauksia (ks. kohta 4.8). HLH:n tyypillisiä oireita ja löydöksiä ovat kuume, ihottuma, neurologiset oireet, hepatosplenomegalia, lymfadenopatia, sytopeniat, korkea seerumin ferritiinipitoisuus, hypertriglyseridemia ja maksan toiminnan ja veren hyytymisen poikkeavuudet. Oireet ilmenevät yleensä 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. HLH voi olla henkeä uhkaava.

Potilaille on kerrottava HLH:n oireista, ja heitä on kehotettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee lamotrigiinihoidon aikana.

Jos potilaalle kehittyy näitä oireita ja löydöksiä, hänen tilanteensa on arvioitava välittömästi ja HLH-diagnoosin mahdollisuutta on harkittava. Lamotrigiinin käyttö on lopetettava heti, ellei muuta etiologista taustaa todeta.

Kliinisen tilan huononeminen ja itsemurhavaara

Epilepsialääkkeiden käyttäjillä on raportoitu itsetuhoajatuksia ja -käyttäytymistä lääkkeen käyttötarkoituksesta riippumatta. Satunnaistettujen, plasebokontrolloitujen epilepsialäketutkimusten meta-analyysi osoitti itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen riskin vähäistä lisääntymistä. Riskin kasvun mekanismia ei tunneta, eikä lisääntyneen riskin mahdollisuutta voida sulkea pois Lamotrigin ratiopharmien käyttäjillä.

Potilaita tulee seurata itsetuhoajatusten ja -käyttäytymisen varalta, ja asianmukaisen hoidon tarvetta tulee harkita. Potilaita (ja heidän omaisiaan) tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, mikäli itsetuhoajatuksia tai -käyttäytymistä esiintyy.

Potilaat, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö, voivat kokea depressio-oireiden pahenemista ja/tai itsemurhakäyttäytymistä saivatpa he tilaansa lääkitystä, myös Lamotrigin ratiopharmia, tai eivät. Sen vuoksi potilaita, jotka saavat Lamotrigin ratiopharmia kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon, on seurattava tarkasti kliinisen tilan huononemisen (myös uusien oireiden kehittymisen) ja itsemurhakäyttäytymisen varalta, varsinkin hoidon alussa tai jos annosta muutetaan. Jotkut potilaat, kuten potilaat, joilla on aikaisemmin ollut itsemurhakäyttäytymistä tai – ajatuksia, nuoret aikuiset ja potilaat, joilla on selvästi itsemurha-ajatuksia ennen hoidon aloittamista, voivat olla suuremmassa vaarassa saada itsemurha-ajatuksia tai yrittää itsemurhaa ja heitä on seurattava hoidon aikana huolellisesti.

Hoidon muuttamista on syytä harkita, myös mahdollista lääkityksen lopettamista, sellaisten potilaiden kohdalla, joiden tila huononee kliinisesti (myös jos kehittyy uusia oireita) ja/tai joille ilmaantuu itsemurha-ajatuksia tai -käyttäytymistä, varsinkin jos oireet ovat vakavia, alkavat äkillisesti tai ovat sellaisia, joita potilaalla ei ollut, kun hoito aloitettiin.

Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutus lamotrigiinin tehoon

Etinyyliestradioli/levonorgestreeli-yhdistelmävalmisteen (30 mikrog/150 mikrog) on osoitettu lisäävän lamotrigiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, mistä on aiheutunut lamotrigiiniipitoisuuksien laskeminen (ks. kohta 4.5). Lamotrigiiniipitoisuuksien laskuun on liittynyt kouristuksia. Annoksen asteittaisen nostamisen jälkeen maksimaalisen hoidollisen vasteen saamiseksi tarvitaan suurempia lamotrigiiniannoksia (jopa kaksinkertaisia). Kun hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käyttö lopetetaan, lamotrigiinin puhdistuma voi puoliintua. Nousseisiin lamotrigiiniipitoisuuksiin voi liittyä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Potilaita on seurattava tämän varalta.

Naisille, jotka eivät saa lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä ja jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, johon kuuluu viikon tauko vaikuttavien aineiden käytössä (esim. lääkkeetön viikko), lamotrigiiniipitoisuudet nousevat vähitellen ja ohimenevästi tämän viikon aikana (ks. kohta 4.2). Tämän suuruisiin lamotrigiiniipitoisuuksien muutoksiin voi liittyä haittavaikutuksia. Sen vuoksi on syytä harkita ensisijaisesti sellaisen ehkäisyvalmisteen käyttöä, johon ei liity taukoviikkoa (esim. jatkuvasti otettavaa hormonaalista ehkäisyvalmistetta tai ei-hormonaalista ehkäisyä).

Muiden oraalisten ehkäisyvalmisteiden tai hormonikorvaushoidon ja lamotrigiinin välisiä interaktioita ei ole tutkittu, mutta ne voivat vaikuttaa lamotrigiinin farmakokineettisiin parametreihin samalla tavalla.

Lamotrigiinin vaikutus hormonaalisiin ehkäisyvalmisteisiin

16 terveellä vapaaehtoisella tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kun lamotrigiinia ja hormonaalista ehkäisyvalmistetta (etinyyliestradioli/levonorgestreeli) otetaan samanaikaisesti, levonorgestreelin puhdistuma lisääntyy hieman ja seerumin FSH- ja LH-pitoisuudet muuttuvat (ks. kohta 4.5). Näiden muutosten vaikutusta munasarjojen toimintaan ei tunneta. Nämä muutokset saattavat vähentää ehkäisytehoa joillakin potilailla, jotka saavat hormonaalisia valmisteita samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa. Sen vuoksi potilaita on kehotettava kertomaan heti, jos heidän kuukautisissaan tapahtuu muutoksia, esim. jos heillä on välivuotoja.

Dihydrofolaatireduktaasi

Lamotrigiini estää heikosti dihydrofolaatireduktaasia ja siten on mahdollista, että se vaikuttaa foolihappometaboliaan pitkäaikaishoidossa (ks. kohta 4.6). Pitkään käytettynä lamotrigiini ei kuitenkaan saanut aikaan merkittäviä muutoksia hemoglobiiniarvoissa, MCV-arvoissa, seerumin tai verisolujen folaattipitoisuuksissa vuoden seurannassa, eikä punasolun folaattipitoisuuksissa viidessäkään vuodessa.

Munuaisten toimintahäiriö

Kerta-annostutkimuksissa henkilöillä, joilla oli loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, lamotrigiinin pitoisuudet plasmassa eivät muuttuneet merkittävästi. Glukuronimetaboliitin kumuloitumista oletetaan kuitenkin tapahtuvan; sen vuoksi on noudatettava varovaisuutta potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö.

Potilaat, jotka saavat muita lamotrigiinia sisältäviä valmisteita

Lamotrigiinin ratiopharmia ei pidä antaa potilaille, jotka saavat joko jotain muuta lamotrigiinia sisältävää valmistetta neuvottelematta asiasta ensin lääkärin kanssa.

Brugada-tyyppinen EKG

Lamotrigiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu arytmogeenista ST-T-välin poikkeavuutta ja Brugadan syndroomalle tyypillistä EKG-muutosta. Lamotrigiinin käyttöä on harkittava tarkoin, jos potilaalla on Brugadan oireyhtymä.

Lasten kehittyminen

Lamotrigiinin vaikutuksesta lasten kasvuun, seksuaaliseen kehittymiseen tai kognitiiviseen ja tunne- ja käyttäytymiskehitykseen ei ole tietoja.

Epilepsiaan liittyvät varotoimet

Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden myös Lamotrigin ratiopharm -hoidon äkillinen lopettaminen voi provosoida rebound kohtauksia. Elleivät turvallisuusnäkökohdat vaadi hoidon lopettamista välittömästi (esim. ihoreaktiot), Lamotrigin ratiopharm -hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen kahden viikon aikana.

Kirjallisuudessa on raportteja siitä, että voimakkaat kouristuskohtaukset, eli myös status epilepticus, voivat johtaa rhabdomyolysiin, usean elimen vajaatoimintaan ja DIC-oireyhtymään, joskus fataalein seurauksin. Vastaavia tapauksia on tapahtunut myös lamotrigiinihoidon yhteydessä.

Potilaan kohtaustiheys voi paranemisen sijaan huonontua kliinisesti merkittävästi. Potilailla, joilla on useampia eri kohtaustyyppisiä, on syytä punnita yhdessä kohtaustyyppissä saatuja etuja toisessa kohtaustyyppissä tapahtuneisiin huonontumisiin.

Myoklooniset kohtaukset voivat pahentua lamotrigiinin vaikutuksesta.

Olemassa oleva tieto viittaa siihen, että yhdistelmä entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa antaa pienemmän vasteen kuin yhdistelmä sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät indusoi entsyymejä. Syy tähän on epäselvä.

Lapsilla, jotka saavat hoitoa tyyppisten poissaolokohtausten hoitoon, teho ei välttämättä säily kaikilla potilailla.

Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät varotoimet

Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret

Depressiolääkkeiden käyttöön liittyy lisääntynyt itsemurha-ajatusten ja -käyttäytymisen vaara lapsilla ja nuorilla, joilla on vakava masennus tai jokin muu psyykinen sairaus.

Apuaineet

Sorbitoli (E420)

Tätä lääkevalmistetta ei pidä antaa potilaille, joilla on perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi (HFI).

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

Uridiini-5'-difosfaatti(UDP)-glukuronyylitransferaasi (UGT:t) on tunnistettu lamotrigiinin metaboliasta vastaaviksi entsyymeiksi. Glukuronidaatiota indusoivat tai inhiboivat lääkkeet voivat siten vaikuttaa lamotrigiinin puhdistumaan. Sytokromi P450 3A4 (CYP3A4) -entsyymien voimakkaat tai kohtalaiset indusijat, joiden tiedetään indusoivan myös UGT:tä, voivat myös lisätä lamotrigiinin metaboliaa.

Lamotrigiinin ei ole osoitettu indusoivan eikä inhiboivan sytokromi P450 -entsyymejä kliinisesti merkittävästi. Lamotrigiini saattaa indusoida omaa metaboliaansa, mutta vaikutus on vähäinen ja on epätodennäköistä, että sillä olisi kliinistä merkitystä.

Lääkkeet, joilla on osoitettu kliinisesti merkittävää vaikutusta lamotrigiinin pitoisuuteen, on listattu taulukossa 6. Tarkemmat annosteluohjeet näille lääkkeille löytyvät kohdasta 4.2. Lisäksi tässä taulukossa luetellaan ne lääkkeet, joiden on osoitettu vaikuttavan vain vähän tai ei lainkaan lamotrigiinin pitoisuuteen. Tällaisten lääkevalmisteiden samanaikaisella annolla ei yleensä odoteta olevan mitään kliinisiä vaikutuksia. On kuitenkin otettava huomioon potilaat, joiden epilepsia on erityisen herkkä lamotrigiinipitoisuuksien vaihteluille.

Taulukko 6: Lääkevalmisteiden vaikutus lamotrigiinin pitoisuuteen

| lääkevalmisteet, jotka lisäävät lamotrigiinin pitoisuutta | lääkevalmisteet, jotka vähentävät lamotrigiinin pitoisuutta | lääkevalmisteet, jotka vaikuttavat vain vähän tai eivät lainkaan lamotrigiinin pitoisuuteen |
|--|---|---|
| valproaatti | atatsanaviiri/ritonaviiri* karbamatsapiini etinyylestradioli/levonorgestrelilyhdistelmä* lopinaviiri/ritonaviiri fenobarbitoni fenytoiini primidoni rifampisiini | aripipratsoli bupropioni felbamaatti gabapentiini lakosamidi levetirasetami litium olantsapiini okskarbatsapiini parasetamoli perampaneeli pregabaliini topiramaatti tsonisamidi |

* Annostus (ks. kohta 4.2) ja naisille, jotka käyttävät hormonaalisia ehkäisyvalmisteita (ks. myös kohta 4.4 ”Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet”)

Epilepsialääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valproaatti, joka estää lamotrigiinin glukuronidaatiota, hidastaa lamotrigiinin metaboliaa ja pidentää lamotrigiinin keskimääräisen puoliintumisajan noin kaksinkertaiseksi. Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti valproaattia, on noudatettava sen mukaista annostusta (ks. kohta 4.2).

Tietyt antiepileptiset aineet (kuten fenytoiini, karbamatsapiini, fenobarbitaali ja primidoni), jotka indusoivat sytokromi P450 -entsyymejä, indusoivat myös UGT:tä ja edistävät siten lamotrigiinin metaboliaa. Potilaille, jotka saavat fenytoiinia, karbamatsapiinia, fenobarbitaalia tai primidonia, on noudatettava tämän mukaista annostusta (ks. kohta 4.2).

Potilailla, jotka saavat karbamatsapiinia on raportoitu keskushermostovaikutuksia, mm. huimausta, ataksiaa, kahtena näkemistä, näön hämärtymistä ja pahoinvointia, kun lääkitykseen on lisätty lamotrigiini. Nämä haittavaikutukset menevät yleensä ohi, kun karbamatsapiiniannosta pienennetään. Samanlaisia vaikutuksia havaittiin terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa annettiin lamotrigiinia yhdessä okskarbatsapiinin kanssa, mutta annoksen pienentämistä ei tutkittu.

Kirjallisuudessa on raportteja siitä, että lamotrigiinipitoisuudet ovat alentuneet, kun lamotrigiinia on annettu yhdistelmänä okskarbatsapiinin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin annoksia 200 mg lamotrigiinia ja 1200 mg okskarbatsapiinia, okskarbatsapiini ei kuitenkaan muuttanut lamotrigiinin metaboliaa eikä lamotrigiini muuttanut okskarbatsapiinin metaboliaa. Sen vuoksi

niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat samanaikaisesti okskarbatsepiinia, on noudatettava yhdistelmähoitoa koskevia annostusohjeita potilaille, jotka eivät saa valproaattia eivätkä lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.2).

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa felbamaatin (1200 mg kahdesti vuorokaudessa) antamisella yhdessä lamotrigiinin (100 mg kahdesti vuorokaudessa 10 vuorokauden ajan) kanssa ei vaikuttanut olevan kliinisesti merkitsevää vaikutusta lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa analysoitiin pitoisuuksia plasmassa potilailla, jotka saivat lamotrigiinia joko gabapentiinin kanssa tai ilman gabapentiiniä, gabapentiini ei näyttänyt muuttavan lamotrigiinin puhdistumaa.

Levetirasetaamin ja lamotrigiinin yhteisvaikutusta arvioitiin tutkimalla molempien aineiden pitoisuuksia plasmassa plasebokontrolloiduissa lääketutkimuksissa. Näiden tietojen mukaan lamotrigiini ei vaikuta levetirasetaamin farmakokinetiikkaan, eikä levetirasetaami lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

Pregabaliinin (200 mg 3 kertaa vuorokaudessa) antaminen samanaikaisesti lamotrigiinin kanssa ei vaikuttanut lamotrigiinin alimpiin vakaan tilan pitoisuuksiin plasmassa. Lamotrigiinin ja pregabaliinin välillä ei ole farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia.

Topiramaatti ei aiheuttanut muutoksia plasman lamotrigiinipitoisuuksiin. Lamotrigiinin antaminen sai aikaan 15 % nousun topiramaattipitoisuuksiin.

Epilepsiapotilailla tehdyssä tutkimuksessa tsonisamidin (200 mg–400 mg/vrk) antamisella yhdessä lamotrigiinin kanssa (150 mg–500 mg/vrk) 35 vuorokauden ajan ei ollut merkittävää vaikutusta lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

Lakosamidin samanaikainen annostelu (200, 400 tai 600 mg/vrk) ei vaikuttanut lamotrigiinin pitoisuuksiin plasmassa lumekontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa potilailla, joilla oli paikallisalkuisia kohtauksia.

Kun yhdistettiin ja analysoitiin tiedot kolmesta lumekontrolloidusta kliinisestä tutkimuksesta, joissa tutkittiin perampaneelia lisähoitona paikallisalkuisista ja primaaristi yleistyvistä toonis-kloonisista kohtauksista kärsivillä potilailla, korkein tutkittu perampaneeliannos (12 mg/vrk) lisäsi lamotrigiinin puhdistumaa alle 10 %.

Vaikka muiden antiepileptisten aineiden pitoisuuksien plasmassa on raportoitu muuttuneen, kontrolloidut tutkimukset eivät ole osoittaneet, että lamotrigiini vaikuttaisi muiden samanaikaisesti käytettävien antiepileptisten lääkkeiden pitoisuuksiin. In vitro tutkimukset osoittavat, että lamotrigiini ei syrjäytä muita antiepileptisiä lääkkeitä proteiinin sitoutumispaikoissa.

Psykoaktiivisiin lääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

Litiumin farmakokinetiikka – 2 g anhydristä litiumglukonaattia kahdesti vuorokaudessa kuuden vuorokauden ajan 20 terveelle vapaaehtoiselle – ei muuttunut, kun lääkitykseen lisättiin 100 mg lamotrigiinia vuorokaudessa.

Kun bupropionia annettiin useita annoksia suun kautta, sillä ei ollut merkittäviä vaikutuksia lamotrigiinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan 12 tutkitulla ja se lisäsi lamotrigiiniglukuronidin AUC:tä vain hieman.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa 15 mg olantsapiinia pienensi lamotrigiinin AUC:tä keskimäärin 24 % ja alensi C_{max}-arvoa keskimäärin 20 %. 200 mg:n annos lamotrigiinia ei vaikuttanut olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuvilla 400 mg:n vuorokausiannoksilla lamotrigiinia suun kautta ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta yksittäisen 2 mg:n risperidoniannoksen farmakokinetiikkaan 14 terveellä vapaaehtoisella

aikuisella. Kun 2 mg risperidonia annettiin yhdessä lamotrigiinin kanssa, 14 vapaaehtoisesta 12 raportoi uneliaisuutta ja vain yksi 20:sta, kun risperidonia annettiin yksinään. Kun lamotrigiinia annettiin yksinään, yksikään ei raportoinut uneliaisuutta.

Tutkimuksessa, johon osallistui 18 aikuispotilasta, joilla on tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja jotka saivat lamotrigiinia ylläpitoannoksina (100–400 mg/vrk), aripipratsoliannosta nostettiin annoksesta 10 mg/vrk tavoiteannokseen 30 mg/vrk seitsemän vuorokauden aikana. Hoitoa jatkettiin toiset seitsemän vuorokautta. Lamotrigiinin C_{max} laski ja AUC pieneni keskimäärin 10 %.

In vitro tutkimukset osoittivat, että lamotrigiinin ensisijaisen metaboliitin, 2-N-glukuronidin, muodostuminen estyi aavistuksen verran, kun lamotrigiinia annettiin samanaikaisesti amitriptyliinin, bupropionin, klonatsepaamin, haloperidolin tai loratsepaamin kanssa. Nämä tutkimukset viittaavat myös siihen, että lamotrigiinin metabolia ei todennäköisesti esty seuraavien lääkeaineiden vaikutuksesta: klotsapiini, fluoksetiini, fenelstiini, risperidoni, sertralini ja tratsodoni. Lisäksi tutkimus, jossa selvitettiin bufuralolin metaboliaa käyttäen ihmisen maksan mikrosomivalmisteita, viittasi siihen, että lamotrigiini ei heikentäisi sellaisten lääkkeiden puhdistumaa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä.

Ehkäisytabletteihin liittyvät yhteisvaikutukset

Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutus lamotrigiinin farmakokinetiikkaan

16 vapaaehtoisella naisella tehdyssä tutkimuksessa 30 mikrog etinyyliestradiolia/150 mikrog levonorgestreeliä yhdistelmäehkäisytablettissa sai aikaan lamotrigiinin puhdistuman lisääntymisen noin kaksinkertaiseksi, jonka seurauksena lamotrigiinin AUC pieneni keskimäärin 52 % ja C_{max} laski keskimäärin 39 %. Seerumin lamotrigiiniipitoisuudet nousivat aktiiviametta sisältämättömän viikon aikana (tabletiton viikko). Ennen annoksen ottamista mitattu pitoisuus oli viikon vaikuttamattoman lääkityksen lopussa keskimäärin kaksinkertainen verrattuna hormonihoidon aikaiseen (ks. kohta 4.4). Lamotrigiiniannosten nostamista koskevia suosituksia ei todennäköisesti tarvitse muuttaa vain hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käytön perusteella, mutta lamotrigiinin ylläpitoannoksia tulee suurentaa tai pienentää useimmissa tapauksissa, kun hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käyttö aloitetaan tai lopetetaan (ks. kohta 4.2).

Lamotrigiinin vaikutus hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan

16 vapaaehtoisella naisella tehdyssä tutkimuksessa lamotrigiinin 300 mg vakaan tilan annoksella ei ollut vaikutusta yhdistelmävalmisteen etinyyliestradiolikomponentin farmakokinetiikkaan. Levonorgestreelikomponentin puhdistuma lisääntyi jonkin verran, AUC pieneni keskimäärin 19 % ja C_{max} laski 12 %. Seerumin FSH:n, LH:n ja estradiolin määritykset osoittivat munasarjojen hormonituotannon eston jonkinasteista vähenemistä joillakin naisilla, vaikka progesteronin määritykset seerumista osoittivat, että kellään näistä 16 henkilöstä ei ollut hormonaalisia merkkejä ovulaatiosta. Levonorgestreelin puhdistuman lievän lisääntymisen ja seerumin FSH- ja LH-arvojen muutosten vaikutusta ovulaatioon ei tunneta (ks. kohta 4.4). Muita lamotrigiiniannoksia kuin 300 mg/vrk ei ole tutkittu eikä myöskään muita naisille tarkoitettuja hormonaalisia ehkäisyvalmisteita.

Muihin lääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

Kymmenellä vapaaehtoisella miehellä tehdyssä tutkimuksessa rifampisiini lisäsi lamotrigiinin puhdistumaa ja lyhensi lamotrigiinin puoliintumisaikaa glukuronidaatiosta vastaavien maksaentsyymien induktion vuoksi. Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti rifampisiinia, on noudatettava yhteiskäyttöä koskevia annostusohjeita (ks. kohta 4.2).

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä suunnilleen puolitti lamotrigiinin pitoisuudet plasmassa, todennäköisesti indusoimalla glukuronidaatiota. Potilaille, jotka saavat samanaikaisesti lopinaviiria/ritonaviiria, on noudatettava yhteiskäyttöä koskevia annostusohjeita (ks. kohta 4.2).

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa atatsanaviiri/ritonaviiri-yhdistelmä (300 mg/100 mg) 9 päivän ajan käytettynä vähensi lamotrigiinin (100 mg kerta-annos) plasman keskimääräistä AUC-arvoa 32 %:lla ja C_{max} -arvoa 6 %:lla. Potilailla jotka saavat yhtä aikaa atatsanaviiri/ritonaviirihoitoa, tulisi noudattaa asianmukaista hoito-ohjetta (ks. kohta 4.2).

Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa neljä kertaa vuorokaudessa otettu parasetamoli (1 g) pienensi lamotrigiinin plasman AUC-arvoa keskimäärin 20 % ja C_{min} 25 %.

In vitro -arvioinnin tulokset osoittavat, että lamotrigiini, mutta ei sen N(2)-glukuronidimetaboliitti, on orgaanisen välittäjäaine 2:n (OCT 2) estäjä pitoisuuksina, jotka voivat olla kliinisesti relevantteja. Nämä tiedot osoittavat, että lamotrigiini on OCT 2:n estäjä. Lamotrigiinin IC_{50} -arvo on 53,8 μ M. Lamotrigiinin antaminen samanaikaisesti sellaisten munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden kanssa, jotka ovat OCT 2:n substraatteja (esim. metformiini, gabapentiini ja varenikliini), voi lisätä näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

Tämän kliinistä merkitystä ei ole määritetty selvästi, mutta on syytä noudattaa varovaisuutta sellaisten potilaiden kohdalla, jotka saavat samanaikaisesti näitä lääkkeitä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääkityksensä tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuramuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle. Monoterapiaa tulisi suosia aina kun mahdollista, koska usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään saattaa liittyä suurempi synnynnäisten epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan, riippuen epilepsialääkityksestä.

Lamotrigiiniin liittyvät riskit

Raskaus

Suuri määrä tietoa raskaana olevista naisista, jotka ovat altistuneet lamotrigiininoterapialle raskauden ensimmäisen kolmanneksen aikana (yli 8700), ei viittaa synnynnäisten epämuodostumien vaaran merkittävään lisääntymiseen, mukaan lukien suulakihalkio. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Jos Lamotrigin ratiopharm -hoidon jatkamista raskauden aikana pidetään välttämättömänä, suositellaan käytettäväksi pienimpiä terapeuttisia annoksia.

Lamotrigiini on heikko dihydrofolaattireduktaasin estäjä ja siten se voi teoriassa aiheuttaa sikiövaurioita laskemalla foolihappopitoisuuksia. Foolihapon ottamista raskautta suunniteltaessa ja raskauden alkuvaiheessa voidaan harkita.

Raskauteen liittyvät fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa lamotrigiinipitoisuuksiin ja/tai lamotrigiinin terapeuttiseen vaikutukseen. Lamotrigiinipitoisuuksien on raportoitu alenevan raskauden aikana, mikä voi johtaa siihen, että potilas saa kouristuksia. Synnytyksen jälkeen lamotrigiinipitoisuudet voivat nousta nopeasti. Tähän voi liittyä annosriippuvia haittavaikutuksia. Sen vuoksi lamotrigiinin pitoisuuksia seerumissa tulee mitata ennen raskautta, sen aikana ja sen jälkeen, myös heti synnytyksen jälkeen. Jos tarpeen, annosta on muutettava siten, että seerumin lamotrigiinipitoisuus pysyy samalla tasolla kuin ennen raskautta tai kliinisen vasteen mukaan. Lisäksi synnytyksen jälkeen potilasta tulee seurata annosriippuvaisten haittavaikutusten varalta.

Imetys

Lamotrigiinin on osoitettu erittyvän äidinmaitoon hyvin vaihtelevina pitoisuuksina. Lapsilla lamotrigiini-pitoisuudet ovat jopa noin 50 % äitien pitoisuuksista. Sen vuoksi joillakin imetetyillä lapsilla seerumin lamotrigiinipitoisuus voi ylittää tasolle, jossa sillä on farmakologisia vaikutuksia.

Imettämisen hyötyjä on verrattava lapsen haittavaikutusriskiin. Jos nainen päättää imettää lamotrigiinihoidon aikana, lasta on seurattava haittavaikutusten, kuten sedaation, ihottuman ja niukan painonnousun, varalta.

Hedelmällisyys

Eläinkokeissa ei havaittu lamotrigiinin heikentävän hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Koska vaste epilepsialääkkeisiin vaihtelee henkilöstä toiseen, potilaiden tulee keskustella lääkärinsä kanssa autolla ajamiseen ja epilepsiaan liittyvistä erityiskysymyksistä.

Lamotrigiinin vaikutusta autonajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita ei ole tutkittu erityisissä tutkimuksissa. Vapaaehtoisilla tehdyt kaksi tutkimusta osoittavat, että lamotrigiinin vaikutus tarkkaan visuaaliseen motoriseen koordinaatioon, silmien liikkeisiin, vartalon keinuntaan ja subjektiivisiin väsymyksen tunteisiin eivät eronneet plasebon vaikutuksista. Kliinisissä lääketutkimuksissa lamotrigiinin on raportoitu aiheuttavan neurologisluonteisia haittavaikutuksia, kuten huimausta ja kahtena näkemistä. Siksi potilaiden tulee selvittää, miten lamotrigiini vaikuttaa heihin ennen kuin ajavat autoa tai käyttävät koneita.

4.8 Haittavaikutukset

Epilepsian ja kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon liittyvät haittavaikutukset perustuvat kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista ja muusta kliinisestä kokemuksesta saatuihin tietoihin, ja ne esitetään taulukossa jäljempänä. Yleisyysluokat on johdettu kontrolloiduista kliinisistä tutkimuksista (epilepsian monoterapia (merkitty †) ja kaksisuuntainen mielialahäiriö (merkitty §)). Jos epilepsiaan ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvän kliinisen tutkimustiedon perusteella saatu yleisyysluokka on erilainen, yleisyysluokaksi on valittu näistä yleisempi. Kun kontrolloitua kliinistä tutkimustietoa ei ole ollut saatavilla, yleisyysluokitus on saatu muusta kliinisestä kokemuksesta.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

| Kohde-elin | Haittavaikutus | Yleisyys |
|--------------------|--|-------------------|
| Veri ja imukudos | Hematologiset poikkeamat ¹ , mm. neutropenia, anemia, trombositopenia, pansytopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi | Hyvin harvinainen |
| | Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) (ks. Kohta 4.4) | Hyvin harvinainen |
| | Lymfadenopatia ¹ | Tuntematon |
| Immuunijärjestelmä | Yliherkkyysoireyhtymä ² | Hyvin harvinainen |
| | Hypogammaglobulinemia | Tuntematon |
| Psykkiset häiriöt | Aggressio, ärtyneisyys | Yleinen |
| | Sekavuus, hallusinaatiot, nykimiset | Hyvin harvinainen |
| | Painajaiset | Tuntematon |
| Hermosto | Päänsärky ^{†§} | Hyvin yleinen |
| | Uneliaisuus ^{†§} , heitehuimaus ^{†§} , vapina [†] , unettomuus [†] , | Yleinen |

| | | |
|---|--|-------------------|
| | levottomuus [§] | |
| | Ataksia [†] | Melko harvinainen |
| | Nystagmus [†] , aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.4) | Harvinainen |
| | Horjuminen, liikehäiriöt, parkinsonismin paheneminen ³ , ekstrapyramidaalioireet, koreoatetoosi [†] , kouristusten lisääntyminen | Hyvin harvinainen |
| Silmät | Kahtena näkeminen [†] , epätarkka näkö [†] | Melko harvinainen |
| | Konjunktiviitti | Harvinainen |
| Ruoansulatuselimistö | Pahoinvointi [†] , oksentelu [†] , ripuli [†] , suun kuivuminen [§] | Yleinen |
| Maksa ja sappi | Maksan toiminnanvajaus, maksan toimintahäiriö ⁴ , nousseet maksa-arvot | Hyvin harvinainen |
| Iho ja ihonalainen kudos | Ihottuma ^{5†§} | Hyvin yleinen |
| | Hiustenlähtö, valoherkkyysreaktio | Melko harvinainen |
| | Stevens–Johnsonin oireyhtymä [§] | Harvinainen |
| | Toksinen epidermaalinen nekrolyysi | Hyvin harvinainen |
| | Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio | Hyvin harvinainen |
| Munuaiset ja virtsatiet | tubulointerstiaaalinen nefriitti, tubulointerstiaaalinen nefriitti ja uveitti | Tuntematon |
| Luusto, lihakset ja sidekudos | Nivelkipu [§] | Yleinen |
| | Lupuksenkaltaiset reaktiot | Hyvin harvinainen |
| Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat | Väsytys [†] , kipu [§] , selkäkipu [§] | Yleinen |

Valikoitujen hättävien vaikutusten kuvaus

- ¹ Hematologiset poikkeamat ja lymfadenopatia joko liittyvät tai eivät liity yleisoireiseen eosinofiiliseen oireyhtymään (DRESS)/ yliherkkyysoireyhtymään (ks. Varoitukset ja käyttöön liittyvät varoitukset ja Immuniijärjestelmä).
- ² Ihottumaa on raportoitu myös osana tätä syndroomaa, jota kutsutaan myös nimellä DRESS. Tähän oireyhtymään liittyy vaihtelevasti systeemisiä oireita, kuten kuumetta lymfadenopatiaa, kasvojen turvotusta ja veri-, maksa- ja munuaisarvojen poikkeavuuksia. Syndrooman vakavuus vaihtelee huomattavasti ja se voi joskus harvoin johtaa DIC-oireyhtymään ja useiden elinten toiminnan pysähtymiseen. On tärkeää huomata, että potilaalla voi olla varhaisia yliherkkyysoireita (esim. kuumetta ja lymfadenopatiaa), vaikka ihottumaa ei esiinnykään. Jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmaantuu, potilas on välittömästi tutkittava ja Lamotriginin ratiopharm -hoito lopetettava, ellei oireille ole muuta syytä (ks. kohta 4.4).
- ³ Nämä vaikutukset on havaittu muussa kliinisessä käytössä. On raportteja siitä, että lamotrigiini saattaa pahentaa parkinsonismin oireita potilailla, joilla on tämä tauti ja yksittäisiä raportteja ekstrapyramidaalisista vaikutuksista ja koreoatetoosista potilailla, joilla ei ole Parkinsonin tautia.
- ⁴ Yleensä maksan toimintahäiriö on liittynyt yliherkkyysoireyhtymään, mutta on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joihin ei ole liittynyt selviä yliherkkyysoireita.
- ⁵ Aikuisilla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa, joissa lamotrigiinia annettiin lisälääkkeenä, enimmillään 8–12 %:lla lamotrigiini-potilaista ja 5–6 %:lla plaseboa saaneista potilaista esiintyi ihottumia. Lamotrigiinihoidon keskeyttämiseen ihottuma johti 2 %:lla potilaista. Ihottuma on yleensä makulopapulaarista, ilmaantuu tavallisesti kahdeksan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja paranee, kun Lamotriginin ratiopharm -käyttö lopetetaan. (ks. kohta 4.4).

Vakavia, potentiaalisesti hengenvaarallisia iho-oireita, kuten Stevens–Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin syndrooma) sekä yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS-oireyhtymä), on raportoitu. Vaikka useimmat potilaat paranevat, kun lamotrigiinihoito lopetetaan, joillekin potilaille voi jäädä pysyviä arpimuodostumia ja yksittäisiä kuolemantapauksia on raportoitu (ks. kohta 4.4).

Ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

- korkeisiin lamotrigiiniannoksiin ja annoksen nostamiseen suositeltua nopeammin (ks. kohta 4.2)
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. kohta 4.2)

Pitkään lamotrigiiniä käyttäneillä potilailla on raportoitu luun mineraalitiheyden laskua, osteopeniaa, osteoporoosia ja luunmurtumia. Mekanismia, jolla lamotrigiini vaikuttaa luun aineenvaihduntaan, ei tunneta.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Oireet

On raportoitu tapauksia, myös kuolemaan johtaneita, joissa potilas on ottanut 10–20-kertaisia annoksia verrattuna suurimpaan hoidolliseen annokseen. Yliannoksesta seuranneita oireita ovat olleet nystagmus, ataksia, tajunnan tason lasku, grand mal -kohtaukset ja syvä tajuttomuus. QRS-aallon levenemistä (kammionsisäisen johtumisen viivästymistä) on myös havaittu yliannoksen ottaneilla potilailla. QRS:n keston piteneminen yli 100 millisekuntiin voi liittyä vaikeampaan toksisuuteen.

Hoito

Jos potilas saa yliannoksen Lamotrigin ratiopharmia, hänet on syytä ottaa sairaalahoitoon tarkkailuun ja hänelle tulee antaa tarvittavaa tukihoitoa. Jos aiheellista, tulee pyrkiä vähentämään lääkkeen imeytymistä (aktiivihiili). Muu hoito tulee toteuttaa kliinisen tilan mukaan. Yliannostuksen hoidosta hemodialyysillä ei ole kokemuksia. Kuudella muuten terveellä vapaaehtoisella, jolla oli munuaisten vajaatoimintaa, 20 % lamotrigiinista poistui elimistöstä neljä tuntia kestäneen hemodialyysin aikana (ks. kohta 5.2).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut epilepsialääkkeet, ATC-koodi: N03A X09.

Vaikutusmekanismi

Farmakologisten tutkimusten perusteella lamotrigiini näyttää olevan jänniteherkkien natriumkanavien käytöstä ja jännitteestä riippuva salpaaja. Se salpaa pitkittyneet toistuvat impulssit neuroneissa ja estää

glutamaatin (aminohappo, jolla on suuri merkitys epileptisten kohtausten synnyssä) vapautumista. Ilmeisesti nämä ominaisuudet saavat aikaan lamotrigiinin kouristuksia estävät ominaisuudet. Sen sijaan mekanismeja, joilla lamotrigiini saa aikaan terapeuttisen vaikutuksensa kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, ei ole selvitetty, vaikkakin sen vaikutus jänniteherkkiin natriumkanaviin lienee tärkeää.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksissa, jotka on kehitetty lääkkeiden keskushermostovaikutusten selvittämiseksi, tulokset 240 mg lamotrigiiniannoksen antamisesta terveille vapaaehtoisille eivät poikenneet plasebolla saaduista tuloksista, kun sen sijaan sekä 1000 mg fenytoiinia että 10 mg diatsepaamia kumpikin heikensi visuaalista motorista koordinaatiota ja silmän liikkeitä merkitsevästi, lisäsivät kehon huojuntaa ja saivat aikaan subjektiivista väsymyksen tunnetta.

Toisessa tutkimuksessa yksittäinen 600 mg:n oraalinen karbamatsepiiniannos heikensi visuaalista motorista koordinaatiota ja silmän liikkeitä merkitsevästi, lisäsi kehon huojuntaa ja sydämen lyöntitiheyttä, kun taas lamotrigiini annoksilla 150 mg ja 300 mg ei poikennut plasebosta.

Kliininen teho ja turvallisuus

Kliininen teho ja turvallisuus 1–24 kuukautta vanhoilla lapsilla

Lamotrigiinin tehoa ja turvallisuutta lisälääkityksenä osittaisten kohtausten hoidossa on tutkittu 1 – 24 kuukautta vanhoilla potilailla pienessä plasebokontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa. Hoito aloitettiin 177 potilaalle, 2–12-vuotiaiden annosten nostamista koskevien ohjeiden mukaisesti. Lamotrigiinin pienin tablettivahvuus on 2 mg ja sen vuoksi joissakin tapauksissa annostusta mukailtiin annoksen nostamisvaiheessa (esim. antamalla 2 mg tabletti joka toinen päivä, kun laskennallinen annos oli alle 2 mg). Pitoisuudet seerumissa mitattiin annoksen nostamisjakson toisen viikon lopussa ja seuraavaa annosta joko laskettiin tai ei nostettu, jos pitoisuus ylitti 0,41 mikrog/ml, mikä olisi aikuisten oletettu pitoisuus tässä vaiheessa. Joissakin tapauksissa annosta jouduttiin laskemaan jopa 90 % viikon 2 lopussa. 38 vastetta saanutta potilasta (kohtausfrekvenssi laski yli 40 %) satunnaistettiin joko plasebolle tai jatkamaan lamotrigiinilla. Plaseboryhmässä hoito epäonnistui 84 %:lla (16/19 potilasta) ja lamotrigiinilla jatkaneessa ryhmässä 58 %:lla (11/19). Ero ei ollut tilastollisesti merkitsevä: 26,3 %, CI95 % -2,6 < 50,2 %, p = 0,07.

Yhteensä 256 iältään 1 – 24 kuukauden ikäistä lasta on altistunut lamotrigiinille annoksella 1 – 15 mg/kg/vrk enintään 72 viikon ajan. Lamotrigiinin turvallisuusprofiili 1 kk – 2-vuotiailla lapsilla oli samanlainen kuin vanhemmilla lapsilla paitsi, että kliinisesti merkitseviä kohtausten pahenemisia (> = 50 %) raportoitiin enemmän alle 2-vuotiailla (26 %) kuin vanhemmilla lapsilla (14 %).

Kliininen teho ja turvallisuus Lennox–Gastaut’n oireyhtymässä

Monoterapiasta Lennox–Gastaut’n oireyhtymään liittyvien kouristusten hoidossa ei ole tietoa.

Kliininen teho mielialamuutosten estämisessä potilailla, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö

Lamotrigiinin tehoa mielialamuutosten estämisessä potilailla, joilla on tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö, on arvioitu kahdessa tutkimuksessa.

Tutkimus SCAB2003 oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu, plasebo- ja litiumkontrolloitu monikeskustutkimus, jossa käytettiin kiinteitä annoksia. Tutkimuksessa arvioitiin relapsien ja uusien depressio- ja/tai maniavaiheiden pitkäaikaista estoa potilailla, joilla on tyypin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja joilla oli ollut äskettäin tai oli parastaikaa vakava depressiovaihe. Kun potilaiden tila oli saatu vakiinnutetuksi käyttäen lamotrigiinia joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa, potilaat jaettiin satunnaistetusti seuraaviin viiteen hoitoryhmään: lamotrigiini (50, 200, 400 mg/vrk), litium (pitoisuudet seerumissa 0,8–1,1 mmol/l) tai plasebo enintään 76 viikon ajaksi (= 18 kuukaudeksi). Ensisijainen päätetapahtuma oli ”aika ensimmäiseen interventioon mielialaepisodin vuoksi” (TIME).

Interventio oli joko lisälääkitys tai sähkösokkihoito. Tutkimuksessa SCAB2006 käytettiin samaa rakennetta kuin tutkimuksessa SCAB2003, mutta se erosi tästä siinä, että vertailtavat lamotrigiiniannokset olivat joustavia (100–400 mg/vrk). Siihen otetuilla potilailla oli tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja heillä oli ollut äskettäin tai oli parastaikaa maaninen vaihe. Tulokset esitetään taulukossa 7.

Taulukko 7: Yhteenvedo tutkimuksista, joissa selvitettiin lamotrigiinin tehoa mielialamuutosten ehkäisyssä potilailla, joilla on tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö

| Niiden potilaiden osuus, joilla ei ollut episodiat viikkoon 76 mennessä | | | | | | |
|---|--|--------|---------|--|--------|---------|
| | Tutkimus SCAB2003 tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö | | | Tutkimus SCAB2006 tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö | | |
| inklusiokriteeri | vakava depressiovaihe | | | vakava mania vaihe | | |
| | lamotrigiini | litium | plasebo | lamotrigiini | litium | plasebo |
| ei interventiota | 0,22 | 0,21 | 0,12 | 0,17 | 0,24 | 0,04 |
| p-arvo Log rank test | 0,004 | 0,006 | - | 0,023 | 0,006 | - |
| | | | | | | |
| ei depressiota | 0,51 | 0,46 | 0,41 | 0,82 | 0,71 | 0,40 |
| p-arvo Log rank test | 0,047 | 0,209 | - | 0,015 | 0,167 | - |
| | | | | | | |
| ei maniaa | 0,70 | 0,86 | 0,67 | 0,53 | 0,64 | 0,37 |
| p-arvo Log rank test | 0,339 | 0,026 | - | 0,280 | 0,006 | - |

Lisäanalyysissä, joissa tutkittiin aikaa ensimmäiseen depressiojaksoon ja aikaa ensimmäiseen maaniseen/hypomaaniseen tai sekavaiheeseen, lamotrigiini-potilailla aika ensimmäiseen depressiojaksoon oli merkittävästi pitempi kuin plaseboa saaneilla. Ajoissa maaniseen/hypomaaniseen tai sekajaksoon ei ollut tilastollisesti merkittäviä eroja.

Lamotrigiinin tehoa yhdistelmänä mielialaa tasaavien lääkkeiden kanssa ei ole tutkittu riittävästi.

Lapset (10–12-vuotiaat) ja nuoret (13–17-vuotiaat)

Kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, rinnakkaisryhmä-, monikeskus- ja satunnaistettu lääkkeen purkamistutkimus (withdrawal study) selvitti lamotrigiinin IR valmisteen tehoa ja turvallisuutta lisälääkkeenä ylläpito-hoidossa seuraamalla mielialajaksoja lapsilla ja nuorilla (10–17-vuotiailla pojilla ja tytöillä). Potilailla oli todettu tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja he olivat palautuneet tai toipuneet sairausjaksosta lääkityksellä, johon kuului lamotrigiini ja samanaikainen antipsykoottinen tai muu mielialaa tasaava lääke. Ensisijaisen tehoanalyysin tulokset (aika kaksisuuntaisen häiriöjakson ilmaantumiseen - TOBE) eivät olleet tilastollisesti merkittävät ($p=0,0717$), eli tehoa ei pystytty osoittamaan. Lisäksi turvallisuustulosten mukaan suusidaalista käyttäytymistä ilmoitettiin enemmän lamotrigiiniryhmässä (5 %, 4 potilasta) kuin lumeryhmässä (0 potilasta; ks. kohta 4.2).

Tutkimus lamotrigiinin vaikutuksesta sydämen johtoratajärjestelmään

Terveillä vapaaehtoisilla tehty tutkimus selvitti toistuvien lamotrigiiniannosten (korkeintaan 400 mg/vrk) vaikutusta sydämen johtoratajärjestelmään, arvioituna 12-johtoisella EKG:llä. Plaseboon verrattuna lamotrigiini ei vaikuttanut kliinisesti merkittävästi QT-aikaan.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamotrigiini imeytyy suolistosta nopeasti ja kokonaan, ilman merkittävää ensivaiheen metaboliaa. Pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan n. 2,5 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen. Ruoka viivyyttää hieman korkeimman pitoisuuden saavuttamista, mutta imeytymisasteeseen sillä ei ole vaikutusta. Vakaan tilan maksimipitoisuuksissa on suuria yksilökohtaisia vaihteluja, mutta samalla henkilöllä pitoisuudet vaihtelevat hyvin vähän.

Jakautuminen

Lamotrigiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 55 %:sti; on hyvin epätodennäköistä, että syrjäytyminen plasman proteiineista aiheuttaisi toksisuutta.

Jakautumistilavuus on 0,92–1,22 l/kg.

Biotransformaatio

UDP-glukuronyylitransferaasit vastaavat lamotrigiinin metaboliasta.

Lamotrigiini indusoi vähäisessä määrin omaa metaboliaansa annosriippuvaisella tavalla. Ei ole kuitenkaan osoitettu, että lamotrigiini vaikuttaisi muiden antiepileptisten aineiden farmakokinetiikkaan. Interaktiot lamotrigiinin ja sellaisten lääkkeiden välillä, joita sytokromi P450-entsyymit metaboloivat, ovat epätodennäköisiä.

Eliminaatio

Keskimääräinen puhdistuma plasmasta terveillä henkilöillä on noin 30 ml/min. Lamotrigiinin puhdistuma on ensisijaisesti metabolista, ja sitä seuraa eliminaatio virtsaan glukuronidoituneena. Alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Vain noin 2 % lamotrigiinista tai sen johdannaisista erittyy ulosteeseen. Puhdistuma ja puoliintumisaika eivät ole riippuvaisia annoksesta. Puoliintumisaika plasmassa terveillä henkilöillä on noin 33 tuntia (vaihteluväli 14–103 tuntia). Gilbertin syndroomaa sairastavia potilaita koskevassa tutkimuksessa havaittiin, että heillä puhdistuma oli 32 % hitaampaa kuin normaaleilla verrokeilla, mutta arvot ovat väestön normaaliarvojen puitteissa.

Muut samanaikaisesti käytettävät epilepsialääkkeet vaikuttavat voimakkaasti lamotrigiinin puoliintumisaikaan. Keskimääräinen puoliintumisaika lyhenee noin 14 tuntiin, kun lamotrigiinia annetaan samanaikaisesti glukuronidaatiota indusoivien lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin ja fenytoiinin kanssa ja pitenee keskimäärin 70 tuntiin, kun sitä annetaan samanaikaisesti pelkän valproaatin kanssa. (Ks. kohta 4.2).

Lineaarisuus

Lamotrigiinin farmakokinetiikka on lineaarista 450 mg:aan saakka, joka on korkein tutkittu kerta-annos.

Erityisryhmät

Pediatriset potilaat

Painon mukaan laskettu puhdistuma on suurempi lapsilla kuin aikuisilla ja arvot ovat suurimmat alle 5-vuotiailla lapsilla. Lamotrigiinin puoliintumisaika on yleensä lyhyempi lapsilla kuin aikuisilla. Se on noin 7 tuntia, kun sitä annetaan entsyymejä indusoivien lääkkeiden kuten karbamatsepiinin ja fenytoiinin kanssa. Se on keskimäärin 45 - 50 tuntia, kun lamotrigiinia annetaan samanaikaisesti pelkän valproaatin kanssa (ks. kohta 4.2).

2 – 26 kuukautta vanhat lapset

143:lla 2–26 kuukautta vanhalla lapsella, jotka painoivat 3–16 kg, puhdistuma oli pienempää kuin vanhemmilla samanpainoisilla lapsilla, jotka saivat samanlaisia oraalisia annoksia painokiloa kohti kuin yli kaksivuotiaat. Alle 26 kuukautta vanhoilla lamotrigiinin keskimääräinen puoliintumisaika arvioitiin 23 tunniksi silloin, kun sitä käytettiin yhdessä entsyymejä indusoivien lääkkeiden kanssa, 136 tuntia, kun sitä käytettiin yhdessä valproaatin kanssa ja 38 tuntia, kun sitä käytettiin ilman entsyymejä indusioivia tai inhiboivia lääkkeitä. 2–26 kuukautta vanhoilla lapsilla puhdistuma oraalisen annostelun jälkeen vaihteli suuresti potilaasta toiseen (47 %). Ennustettavat pitoisuudet plasmassa näillä lapsilla olivat yleisesti ottaen samaa luokkaa kuin vanhemmilla lapsilla, mutta joillakin alle 10 kg painavilla lapsilla on todennäköisesti korkeampia C_{max} -arvoja.

Vanhukset

Nuoria ja iäkkäitä epilepsiapotilaita koskevat farmakokineettiset analyysit osoittivat, että lamotrigiinin puhdistuma ei muuttunut kliinisesti merkittävästi iän mukana. Yksittäisten annosten jälkeen puhdistuma pieneni 12 % arvosta 35 ml/min 20-vuotiailla arvoon 31 ml/min 70-vuotiailla. 48 viikon hoidon jälkeen ero oli 10 % eli 41 ml/min nuorilla ja 37 ml/min iäkkäillä. Lamotrigiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin myös 12 terveellä vanhuksella 150 mg yksittäisannoksen jälkeen. Keskimääräinen puhdistuma iäkkäillä (0,39 ml/min/kg) on normaaliarvojen rajojen sisällä (0,31–0,65 ml/min/kg) – normaaliarvo on saatu yhdeksästä aikuispotilaalla tehdystä tutkimuksesta, johon ei osallistunut vanhuksia, yksittäisten annosten ollessa 30–450 mg.

Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

Kahdelletoista vapaaehtoiselle, jolla oli krooninen munuaisten toiminnanvajausta ja kuudelle muulle hemodialyysissä olleelle annettiin 100 mg:n kerta-annos lamotrigiinia. Keskimääräiset puhdistumat olivat 0,42 ml/min/kg (munuaisten vajaatoimintaryhmä), 0,33 ml/min/kg (hemodialyysien välillä) ja 1,57 ml/min/kg (hemodialyysin aikana). Terveillä vapaaehtoisilla se oli 0,58 ml/min/kg. Keskimääräiset puoliintumisaikat olivat 42,9 tuntia (munuaisten vajaatoimintaryhmä), 57,4 tuntia (hemodialyysien välillä) ja 13,0 tuntia (hemodialyysin aikana). Terveillä vapaaehtoisilla tämä oli 26,2 tuntia. Keskimäärin noin 20 % (vaihteluväli 5,6–35,1) kehossa olevasta lamotrigiinista poistui elimistöstä neljä tuntia kestävässä hemodialyysin aikana. Tälle potilasryhmälle lamotrigiinin aloitusannosten tulee perustua siihen, mitä muita lääkkeitä potilas saa; alemmat ylläpitoannokset voivat tehotta potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on voimakkaasti heikentynyt (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat

24 potilaalla, jolla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa ja 12 terveellä vapaaehtoisella tehtiin yksittäisannosta koskeva farmakokineettinen tutkimus. Keskimääräinen lamotrigiinin puhdistuma oli 0,31, 0,24 tai 0,10 ml/min/kg potilailla joilla oli lievä, kohtalainen tai vaikea maksan vajaatoiminta (Child–Pugh luokat A, B ja C), verrattuna puhdistumaan 0,34 ml/min/kg terveillä verrokeilla. Lamotrigiinin aloitus-, nostovaiheen ja ylläpitoannoksia on yleensä pienennettävä potilaille, joiden maksan vajaatoiminta on kohtalainen tai vaikea (ks. kohta 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Farmakologista turvallisuutta, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta koskevien tutkimusten tulokset eivät viittaa erityiseen vaaraan ihmiselle.

Lisääntymis- ja kehittymistoksisuutta selvittävässä tutkimuksissa jyrsijöillä ja kaniineilla ei havaittu muita teratogeenisiä vaikutuksia kuin alhaisia sikiöiden painoja ja tukirakenteen luutumisen hidastumista altistuksilla, jotka ovat alempia tai samansuuruisia kuin oletettava kliininen altistus. Koska korkeampia annoksia ei voitu tutkia eläimillä emoihin kohdistuvan toksisuuden vuoksi, lamotrigiinin kliinisiä annoksia korkeampien annosten teratogeenisiä vaikutuksia ei ole voitu selvittää.

Kun kantaville rotille annettiin lamotrigiinia raskauden jälkipuolella ja heti syntymän jälkeen, kuolleisuus sikiöaikana ja heti syntymän jälkeen oli suurempaa. Näitä vaikutuksia havaittiin oletettua pienemmillä kliinisillä pitoisuuksilla.

Nuorilla rotilla havaittiin vaikutuksia Biel maze -kokeessa, lievä viivästymisen esiinahan taakse vetämisessä ja emättimen avautumisessa sekä pienentynyt syntymänjälkeinen painon nousu F1 eläimillä altistuksilla, jotka olivat pienempiä kuin aikuisten ihmisten terapeuttiset altistukset kehon pinta-alan perusteella.

Eläinkokeet eivät osoittaneet lamotrigiinilla olevan hedelmällisyyttä heikentävää vaikutusta. Lamotrigiini alensi rottien sikiöiden foolihappoarvoja. Foolihappotason laskun arvellaan olevan yhteydessä synnynnäisten epämuodostumien riskin suurenemiseen niin eläimillä kuin ihmisilläkin.

Lamotrigiini esti annosriippuvaisesti HERG-kanavan loppuvirtaa ihmisen alkion munuaissoluissa. IC50 oli noin yhdeksänkertainen verrattuna maksimaaliseen terapeuttiseen vapaaseen pitoisuuteen. Lamotrigiini ei pidentänyt QT-aikaa eläimillä annoksilla, jotka olivat enimmillään kaksinkertaisia verrattuna maksimaaliseen terapeuttiseen vapaaseen pitoisuuteen. Kliinisessä tutkimuksessa lamotrigiinilla ei havaittu kliinisesti merkittävää vaikutusta terveiden vapaaehtoisten aikuisten QT-aikoihin (ks. kohta 5.1).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kalsiumkarbonaatti

Sorbitoli (E 420)

Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa

(sisältäen mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)

Krospovidoni

Maissitärkkelys

Talkki

Mustaherukanmakuinen aromiaine

(sisältäen maltodekstriiniä, modifioitua maissitärkkelystä, luontaisia ja keinotekoisia aromiaineita)

Sakkariininaatrium

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumstearyyli-fumaraatti

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

60 kuukautta

6.4 Säilytys

Säilytä alle 30 °C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot

Alumiini/PVC/Aclar läpipainopakkaus

Pakkaus koot:

25 mg dispergoituvat tabletit:

1, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 90, 100, 200 tablettia

50 mg, 100 mg ja 200 mg dispergoituvat tabletit:

1, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 90, 100, 100x1, 200 tablettia

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Ei erityisvaatimuksia.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
89079 Ulm
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

25 mg: 18473
50 mg: 18474
100 mg: 18475
200 mg: 18476

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.7.2004
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.7.2009

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

10.5.2022

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergerbara tabletter
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergerbara tabletter
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergerbara tabletter
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergerbara tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 25 mg lamotrigin.
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 50 mg lamotrigin.
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 100 mg lamotrigin.
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 200 mg lamotrigin.

Hjälpämne med känd effekt:

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 2,92 mg sorbitol (E420).
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 5,84 mg sorbitol (E420).
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 11,67 mg sorbitol (E420).
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergerbara tabletter: Varje tablett innehåller 23,33 mg sorbitol (E420).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Dispergerbar tablett

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergerbara tabletter:
Vit till benvit, en modifierad fyrkantig form, märkt med "L" och "25" på ena sidan, slät på den andra.
Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergerbara tabletter:
Vit till benvit, en modifierad fyrkantig form, märkt med "L" och "50" på ena sidan, slät på den andra.
Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergerbara tabletter:
Vit till benvit, en modifierad fyrkantig form, märkt med "L" och "100" på ena sidan, slät på den andra.
Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergerbara tabletter:
Vit till benvit, en modifierad fyrkantig form, märkt med "L" och "200" på ena sidan, slät på den andra

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. Lamotrigin ratiopharm 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).

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

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 lamotrigin hos patienter som tidigare har avbrutit lamotrigin -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 lamotrigin generellt trappas upp till underhållsdos enligt tillämpligt schema.

Lamotrigin 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 lopinavir/ritonavir | 50 mg/dag (en gång dagligen) | 100 mg/dag (uppdelat på två doser) | (100 - 200 mg) x 2/dag För att uppnå underhållsdosering kan dosen ökas med maximalt 100 mg var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls. 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 hämmar 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 dosen 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 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. |
| Tillägsbehandling 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 dosen ökas med maximalt 0,3 mg/kg/dag var eller varannan vecka tills optimalt svar erhålls med en högsta underhållsdos på 200 mg/dag |
| Tillägsbehandling 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 | 0,3 mg/kg x 2/dag | 0,6 mg/kg x 2/dag | 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 |
| Tillägsbehandling 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. | | | |

Om den beräknade dagliga dosen för barn är mindre än 25 mg bör en annan beredningsform av lamotrigin ges.

Försök INTE att administrera delmängder av de dispergerbara tablettorna

*Om den beräknade dagliga dosen är mindre än 1 mg bör Lamotrigin ratiopharm inte ges.

** Om den beräknade dosen av lamotrigin inte motsvarar hela tablett 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 Lamotrigin ratiopharm 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. Lamotrigin ratiopharm 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 dosupptrapningen 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 lamotriginlukuronidering (se avsnitt 4.5): | | | | |
| Denna dosering bör användas tillsammans med andra läkemedel som inte signifikant hämmar eller inducerar lamotriginlukuronidering | 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 lamotriginlukuronidering – 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) | 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) Max.dos på 200 mg/dag kan användas beroende på kliniskt svar |
| Tilläggsbehandling UTAN valproat men MED inducerare av lamotriginlukuronidering (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 nödväntigt 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 inducerare av lamotriginglukuronidering (se avsnitt 4.5) beroende på ursprunglig lamotrigindos: | | | | |
| Denna dosering bör användas när följande sätts ut: 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 |
| 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 den behandlingsregim som rekommenderas att initialt upprätthålla den nuvarande dosen och justera lamotriginbehandlingen baserat på kliniskt svar. | | | | |

* 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 inducerare 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 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 |
| 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 Lamotrigin ratiopharm hos patienter med bipolär sjukdom

I kliniska studier förekom ingen ökad incidens, svårighetsgrad eller typ av biverkningar efter plötslig utsättning av Lamotrigin ratiopharm i jämförelse med placebo. Patienter kan därför upphöra med Lamotrigin ratiopharm utan någon stegvis minskning av dosen.

Barn och ungdomar under 18 år

Användning av Lamotrigin ratiopharm 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 Lamotrigin ratiopharm hos särskilda 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 biverkningar 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 inducerare 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 ökning. Bestämning av lamotriginkoncentrationer i serum före och efter att behandling med hormonella antikonceptionsmedel inlett 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 inducerare 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

Dosupptrapningen 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 inducerare 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 Lamotrigin ratiopharm 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.

Lamotrigin ratiopharm dispergerbara tabletter kan lösas upp i en liten mängd vatten (minst den mängd som täcker hela tabletten) eller sväljas hela med lite vatten. Försök inte att administrera delmängder av de dispergerbara tablettorna.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot det aktiva innehållsämnet 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 inlemts. Majoriteten av hudutslagen är lindriga och övergående, men även allvarliga hudreaktioner som krävt sjukhusvård och utsättning av lamotrigin har rapporterats.

Dessa har inkluderat livshotande hudreaktioner såsom Stevens-Johnson syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) och läkemedelsutlöst hudutslag med eosinofili och systemiska symtom (DRESS); också känt som överkänslighetssyndrom (HSS) (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.

Alla patienter (vuxna och barn) som utvecklar hudutslag ska utredas omgående och Lamotrigin ratiopharm bör sättas ut omedelbart såvida det inte är helt klart att utslagen inte har samband med lamotriginbehandlingen. Lamotrigin ratiopharm 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 SJS, TEN eller DRESS på grund av användningen av lamotrigin, får lamotriginbehandling aldrig återupptas för 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, lever-, njur- 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 simultana hudreaktioner. Om patienten uppvisar sådana statusfynd och symtom ska patienten omedelbart utvärderas och Lamotrigin ratiopharm 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 fotosensitivetsreaktioner 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 lymfocytos, 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 rådask 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 Lamotrigin ratiopharm. 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 antikontceptionsmedel

Inverkan av hormonella antikontceptionsmedel 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 antikontceptionsmedel 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 antikontceptionsmedel 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 dihydrofolsyreduktas, 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 enkelosstudier på personer med nedsatt njurfunktion i slutstadiet ändrades inte lamotriginkoncentrationerna i plasma signifikant. Det kan dock förväntas en ackumulering av glukuronidmetaboliten. Försiktighet ska därför iaktas vid behandling av patienter med nedsatt njurfunktion.

Patienter som tar andra läkemedel som innehåller lamotrigin

Lamotrigin ratiopharm ska inte ges till patienter som för tillfället behandlas med något annat preparat som innehåller lamotrigin utan att läkare rådfrågas.

EKG av Brugadatyp

Arytmogen ST-T-avvikelse och typiskt Brugadamönster på EKG har rapporterats för patienter som behandlas med lamotrigin. Användning av lamotrigin måste noga övervägas för patienter med Brugadas syndrom.

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 Lamotrigin ratiopharm framkalla rebound-anfall. Såvida inte säkerhetsaspekter (t.ex. hudutslag) kräver en plötslig utsättning ska Lamotrigin ratiopharm-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 försämrings av en annan anfallstyp.

Myokloniska anfall kan försämrats av lamotrigin.

Det finns en antydning 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.

Hjälpämnen

Sorbitol (E420)

Patienter med hereditär fruktosintolerans bör inte använda detta läkemedel.

Natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

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 bevis för att lamotrigin kliniskt signifikant inducerar eller hämmar cytokrom P450-enzym. Lamotrigin kan inducera sin egen metabolism men effekten är måttlig och det är osannolikt att den har signifikanta kliniska konsekvenser.

Läkemedel som har visats ha klinisk relevant påverkan på lamotrigin-koncentrationen 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 lamotrigin-koncentrationen. 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 | Bupropion |
| | Etinylöstradiol/levonorgestrel kombination* | Felbamat |
| | Lopinavir/ritonavir | Gabapentin |
| | Fenobarbital | Lakosamid |
| | Fenytoin | Levetiracetam |
| | Primidon | Litium |
| | Rifampicin | Olanzapin |
| | | Oxkarbazepin |
| | | Paracetamol |
| | | Perampanel |
| | | Pregabalin |
| | | Topiramet |
| | | 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-enzym 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 litteraturreporter 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.

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

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 sömnhet jämfört med 1 av 20 när enbart risperidon gavs och ingen när enbart lamotrigin administrerades.

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 iaktogs 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 leverenzym. Hos patienter som erhåller tilläggsbehandling med rifampicin ska den tillämpliga behandlingsregimen 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 transportproteinet OCT 2 (Organic Cation Transporter 2) vid potentiellt kliniskt relevanta koncentrationer. Dessa data visar att lamotrigin är en hämmare av OCT 2, med ett IC₅₀ värde på 53,8 µM. Samtidig administrering av lamotrigin med renalt utsöndrade läkemedel, vilka är substrat för OCT 2 (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 iaktas hos patienter som samtidigt behandlas med dessa läkemedel.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Risk som sammanhänger med antiepileptika i allmänhet

Kvinnor i fertil ålder bör bli föremål för specialrådgivning. 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 8700), 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 Lamotrigin ratiopharm bedöms vara nödvändig under graviditet rekommenderas lägsta möjliga terapeutiska dos.

Lamotrigin har en svagt hämmande effekt på dihydrofolsyreduktas 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 potentiell 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 Lamotrigin ratiopharm 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 Lamotrigin ratiopharm-behandlingen påverkar dem innan de framför fordon eller använder maskiner.

4.8 Biverkningar

Biverkningarna för epilepsi och bipolär sjukdom bygger 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 från epilepsi och bipolär sjukdom visas den mest konservativa frekvensen. Där inga kontrollerade kliniska studier finns tillgängliga, har dock frekvenskategorier erhållits från annan klinisk erfarenhet.

Frekvenserna av biverkningar rangordnas enligt följande: 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 | Hematologiska avvikelser ¹ såsom neutropeni, leukopeni, anemi, trombocytopeni, pancytopeni, aplastisk anemi, agranulocytos | Mycket sällsynta |
| | Hemofagocyterande lymfocytos, HLH (se avsnitt 4.4) | Mycket sällsynta |
| | Lymfadenopati ¹ | Ingen känd frekvens |
| Immunsystemet | Överkänslighetssyndrom ² | Mycket sällsynta |
| | Hypogammaglobulinemi | Ingen känd frekvens |
| Psykiska störningar | Aggressivitet, irritabilitet | Vanliga |
| | Konfusion, hallucinationer, 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 [†] , muntorrhet [§] | Vanliga |

| | | |
|---|---|---------------------|
| Lever och gallvägar | Leversvikt, leverdysfunktion ⁴ , förhöjda leverfunktionsvärden | Mycket sällsynta |
| 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) | Mycket sällsynta |
| Muskuloskeletala systemet och bindväv | Artralgi [§] | Vanliga |
| | Lupus-liknande reaktioner | Mycket sällsynta |
| Njuror 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 läkemedelsreaktioner 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 blod-, lever och njurabnormiteter. 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 samtidigt hudreaktioner. Om patienten uppvisar sådana statusfynd och symtom ska patienten omedelbart utvärderas och Lamotrigin ratiopharm 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 av 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 lamotrigin sattes ut hos 2 % av patienterna. Hudutslagen, vilka vanligtvis är makupapulära, uppträder i allmänhet inom åtta veckor från behandlingsstart och försvinner vid utsättning av Lamotrigin ratiopharm (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 kommit rapporter om sänkning av benmineraldensitet, 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

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom och tecken

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

Behandling

Vid överdosering ska patienten tas in på sjukhus och ges lämplig stödterapi. Behandling som minskar absorptionen (aktivt kol) ska ges om indicerat. Vidare behandling ska ske enligt klinisk indikation. 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.

Farmakodynamisk effekt

I tester som utformats för utvärdering av läkemedels effekter på det centrala nervsystemet skiljde sig inte resultat som erhöles 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.

Klinisk effekt och säkerhet

Klinisk effekt och säkerhet hos 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 dositeringsschema 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 beräknade 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 statistiskt signifikant: 26,3 %, CI95% -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 %).

Klinisk effekt och säkerhet vid Lennox-Gastaut syndrom

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

Klinisk effekt för 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.

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 lamotrigin-armen jämfört med 0 i placebogruppen (se avsnitt 4.2).

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.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Lamotrigin absorberas snabbt och fullständigt från tarmen utan någon signifikant första-passagemetabolism. 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 P450-enzymen.

Eliminering

Synbart plasmaclearance hos friska personer är omkring 30 ml/min. Clearance för lamotrigin är huvudsakligen metaboliskt med efterföljande eliminering av glukuronidkonjugerat 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

Pediatrisk population

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 kroppsvikt 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 interindividuell 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 C_{max}-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. Genomsnittlig 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. Genomsnittlig 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).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Kalciumkarbonat

Sorbitol (E 420)

Mikrokristallin cellulosa med kiseldioxid

(innehållande mikrokristallin cellulosa och kolloidal vattenfri kiseldioxid)

Krospovidon

Majsstärkelse

Talk

Smakämne: svartvinbär

(innehållande maltodextrin, modifierad majsstärkelse, naturliga och artificiella smakämnen)

Sackarinnatrium

Vattenfri kolloidal kiseldioxid

Natriumstearylfumarat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

60 månader

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras vid högst 30°C.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tryckförpackning Aluminium/PVC/Aclar

Förpackningsstorlekar:

Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergerbara tabletter

1, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 90, 100, 200 tabletter

Lamotrigin ratiopharm 50 / 100 / 200 mg dispergerbara tabletter

1, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 90, 100, 100x1, 200 tabletter

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Strasse 3
D-89079 Ulm
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Lamotrigin ratiopharm 25 mg: 18473
Lamotrigin ratiopharm 50 mg: 18474
Lamotrigin ratiopharm 100 mg: 18475
Lamotrigin ratiopharm 200 mg: 18476

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 5 juli 2004
Datum för den senaste förnyelsen: 5 juli 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

10.5.2022