

SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 50 mg dreifitöflur.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 100 mg dreifitöflur.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 200 mg dreifitöflur.

2. INNIHALDSLÝSING

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 50 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 50 mg af lamotrigini.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 100 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 100 mg af lamotrigini.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 200 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 200 mg af lamotrigini.

Hjálparefni með þekkta verkun:

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 50 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 5.84 mg af sorbitól (E 420).
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 100 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 11.67 mg af sorbitól (E 420).
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 200 mg dreifitöflur:Hver tafla inniheldur 23.33 mg af sorbitól (E 420).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 50 mg dreifitöflur: Hvítar til beinhvítar, ferningslaga með ávölum hornum, „L“ og „50“ grafið í aðra hliðina, sléttar á hinni hliðinni.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 100 mg dreifitöflur: Hvítar til beinhvítar, ferningslaga með ávölum hornum, „L“ og „100“ grafið í aðra hliðina, sléttar á hinni hliðinni.
Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 200 mg dreifitöflur: Hvítar til beinhvítar, ferningslaga með ávölum hornum, „L“ og „200“ grafið í aðra hliðina, sléttar á hinni hliðinni.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Flogaveiki

Fullorðnir og unglíngar 13 ára og eldri

- Samhliða öðrum lyfjum eða eitt sér til meðferðar við hlutflogum eða alflogum, þ.m.t. krampflogum (tonic-clonic).
- Flog tengd Lennox-Gastaut heilkenni. Lamotrigin Alvogen dreifitöflur eru gefnar sem viðbótarmeðferð, en geta verið fyrsta flogaveikilyfið sem byrjað er á við Lennox-Gastaut heilkenni.

Börn og unglíngar á aldrinum 2 til 12 ára

- Samhliða öðrum lyfjum til meðferðar við hlutflogum og alflogum, þ.m.t. krampflogum og flogum tengdum Lennox-Gastaut heilkenni.
- Eitt sér til meðferðar við dæmigerðum störflogum.

Geðhvarfasýki

Fullorðnir 18 ára og eldri

- Til að fyrirbyggja þunglyndislotur hjá sjúklingum með geðhvarfasýki af tegund I, sem einkum upplifa þunglyndislotur (sjá kafla 5.1).

Lamotrigin Alvogen dreifitöflur eru ekki ætlaðar til bráðameðferðar við oflætis- eða þunglyndislotum.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Skammtar

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

Meðferð hafin að nýju

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

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

Flogaveiki

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

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

Tafla 1: Fullorðnir og unglingar 13 ára og eldri - ráðlögð meðferðaráætlun við flogaveiki

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Venjulegur viðhaldsskammtur
Einlyfjameðferð:	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100-200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 50-100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð Hjá sumum sjúklingum hefur þurft 500 mg/dag til að ná fullnægjandi svörun
Viðbótarmeðferð MEÐ valproati (hemill á glúkúróníðtengingu lamotrigins – sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota með valproati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	12,5 mg/dag (gefin sem 25 mg annan hvern dag)	25 mg/dag (einu sinni á dag)	100-200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 25-50 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
Viðbótarmeðferð ÁN valproats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota án valproats en með: phenytoini carbamazepini phenobarbitoni primidoni rifampicini lopinaviri/ritonaviri	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	200-400 mg/dag (tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð Hjá sumum sjúklingum hefur þurft 700 mg/dag til að ná fullnægjandi svörun
Viðbótarmeðferð ÁN valproats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100-200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 50-100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
Hjá sjúklingum sem taka lyf sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamotrigin (sjá kafla 4.5), er ráðlagt að fylgja meðferðaráætluninni sem miðast við samhliða notkun valproats.			

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

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Venjulegur viðhaldsskammtur
Eitt sér við dæmigerðum störuflugum:	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	0,6 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	1- 15 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,6 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð, hámarks viðhaldsskammtur er 200 mg /dag
Viðbótarmeðferð MEÐ valproati (hemill á glúkúróníðtengingu lamotrigins – sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota með valproati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	0,15 mg/kg/dag (einu sinni á dag)	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag)	1-5 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,3 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 200 mg/dag
Viðbótarmeðferð ÁN valproats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota án valproats en með: phenytoini carbamazepini phenobarbitoni primidoni rifampicini lopinaviri/ritonaviri	0,6 mg/kg/dag (tveir aðskildir skammtar)	1,2 mg/kg/dag (tveir aðskildir skammtar)	5-15 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 1,2 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 400 mg/dag
Viðbótarmeðferð ÁN valproats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):			
Þessa skammtaáætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	0,6 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	1-10 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,6 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 200 mg/dag

Hjá sjúklingum sem taka lyf sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamotrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valproats.

Ef reiknaður dagskammtur fyrir börn er minni en 25 mg, skal gefa annað lyf í staðinn (sem býður uppá viðeigandi styrkleika).

EKKI á að gefa hluta af dreifitöflunni.

* Ef reiknaður dagsskammtur er minni en 1 mg, skal ekki að gefa lamotrigín.

** Ef útreiknaður skammtur lamotrigíns næst ekki með því að nota heilar töflur á að námunda skammtinn niður í næstu heilu töflu.

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

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

Börn yngri en 2 ára

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

Gedhvarfasýki

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

Talfa 3: Fullorðnir, 18 ára og eldri - ráðlögð aukning skammta að daglegum viðhaldsskammti, sem veitir fullnægjandi verkun, í meðferð við gedhvarfasýki

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Vika 5	Áætlaður viðhaldsskammtur við jafnvægi (Vika 6)*
Meðferð með lamotrigíni einu sér EÐA viðbótarmeðferð ÁN valproats og ÁN lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigíns (sjá kafla 4.5):				

Þessa skammtaáætlun skal nota samhliða öðrum lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	100 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	200 mg/dag – venjulegur viðhaldsskammtur til að ná fullnægjandi verkun (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Skammtar á bilinu 100-400 mg/dag notaðir í klínískum rannsóknum
Viðbótarmeðferð MEÐ valproati (hemill á glúkúróníðtengingu lamotrigins – sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota með valproati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	12,5 mg/dag (gefin sem 25 mg annan hvern dag)	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	100 mg/dag – venjulegur viðhaldsskammtur til að ná fullnægjandi verkun (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar) Hámarksskammtur er 200 mg/dag, háð klínískri svörun
Viðbótarmeðferð ÁN valproats en MEÐ lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota án valproats en með: phenytoini carbamazepini phenobarbitoni primidoni rifampicini lopinaviri/ritonaviri	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	200 mg/dag (tveir aðskildir skammtar)	300 mg/dag í viku 6, aukið í venjulegan viðhaldsskammt, 400 mg/dag í viku 7 ef þörf krefur, til að ná fullnægjandi svörun (tveir aðskildir skammtar)
Hjá sjúklingum sem taka lyf sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamotrigin (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valproats.				

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

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

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

Meðferðaráætlun	Núverandi skammtur af lamotrigini sem gefur jafnvægi (áður en annarri meðferð er hætt)	Vika 1 (þegar byrjað er að draga úr annarri lyfjanotkun)	Vika 2	Frá og með viku 3*
Meðferð með valproati hætt (hemill á glúkúróníðtengingu lamotrigins – sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamotrigini:				

Þegar meðferð með valproati er hætt skal tvöfalda skammtinn sem gefur jafnvægi, þó ekki um meira en 100 mg/viku	100 mg/dag	200 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (200 mg/dag) (tveir aðskildir skammtar)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (400 mg/dag)
Meðferð hætt með lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamotrigini:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar hætt er að nota eftirfarandi lyf: phenytoin carbamazepin phenobarbiton 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
Meðferð hætt með lyfjum sem HVORKI hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar meðferð er hætt með lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins	Viðhaldið þeim skammti sem fékkst eftir skammtastækkun (200 mg/dag; tveir aðskildir skammtar) (skammtabil 100-400 mg/dag)			
Hjá sjúklingum sem taka lyf sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafraeðilegar milliverkanir við lamotrigin (sjá kafla 4.5), er ráðlögð meðferðaráætlun fyrir lamotrigin að byrja á að viðhalda sama skammti og aðlaga meðferðina með lamotrigini út frá klínískri svörun.				

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

Tafla 5: Fullorðnir, 18 ára og eldri - aðlögun daglegra lamotriginskammta þegar öðru lyfi er bætt við í meðferð við geðhvarfasýki

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

Meðferðaráætlun	Núverandi skammtur af lamotrigini sem gefur jafnvægi (áður en öðru lyfi er bætt við)	Vika 1 (þegar byrjað er að nota nýtt lyf)	Vika 2	Frá og með viku 3
Valproati bætt við (hemill á glúkúróníðtengingu lamotrigins – sjá kafla 4.5), háð upphafsskammti lamotrigins:				
	200 mg/dag	100 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti	

Þessa skammtaáætlun skal nota þegar valproati er bætt við, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða			(100 mg/dag)	
	300 mg/dag	150 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (150 mg/dag)	
	400 mg/dag	200 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (200 mg/dag)	
Lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins bætt við hjá sjúklingum sem EKKI taka valproat (sjá kafla 4.5), háð upphafsskammti lamotrigins:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar eftirfarandi lyfjum er bætt við, án valproats: phenytoini carbamazepini phenobarbitoni primidoni rifampicini lopinaviri/ritonaviri	200 mg/dag	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag
	150 mg/dag	150 mg/dag	225 mg/dag	300 mg/dag
	100 mg/dag	100 mg/dag	150 mg/dag	200 mg/dag
Meðferð með lyfjum sem HVORKI hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins bætt við (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar meðferð með lyfjum sem hvorki hindra né örva marktækt glúkúróníðtengingu lamotrigins er bætt við	Viðhaldið þeim skammti sem fékkst eftir skammtaaukningu (200 mg/dag; skammtabil 100-400 mg/dag)			
Hjá sjúklingum sem taka lyf sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafræðilegar milliverkanir við lamotrigin (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliða notkun valproats.				

Meðferð með lamotrigini hætt hjá sjúklingum með geðhvarfayki

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

Börn og unglíngar yngri en 18 ára

Ekki er mælt með notkun lamotrigins hjá börnum yngri en 18 ára þar sem slembiröðuð fráhrarfsrannsókn sýndi enga marktæka virkni og tilkynningum um sjálfsvígshugsanir/-hegðun fjölgaði (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Almennar skammtaráðleggingar fyrir sérstaka sjúklingahópa

Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf

Samsett meðferð með ethinylöestradioli/levonorgestrelí (30 µg/150 µg) eykur úthreinsun lamotrigins allt að því tvöfalt, sem leiðir til lækkunar á þéttni lamotrigins. Eftir skammtaáðlögun getur þurft stærra viðhaldsskammta af lamotrigini (allt að því tvöfalt stærra) til að ná hámarkssvörum. Í þeirri viku sem pillan er ekki tekin hefur orðið tvöföldun á lamotrigínþéttni. Ekki er hægt að útiloka skammtaháðar aukaverkanir.

Vegna þessa skal íhuga að nota getnaðavörn sem fyrsta val þar sem ekki er pillufrí vika (til dæmis samfellda hormónagetnaðarvörn eða getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja hafin hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamotrigini og taka EKKI lyf sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigins

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

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

Í flestum tilvikum þarf að minnka viðhaldsskammtinn um allt að 50% (sjá kafla 4.4 og 4.5). Mælt er með því að daglegur skammtur lamotrigins sé minnkaður smám saman um 50-100 mg í hverri viku (þó ekki hraðar en um 25% af heildardagsskammti í hverri viku) yfir 3 vikur, nema að klínísk svörun krefjist annars. Íhuga má mælingar á blóðþéttni lamotrigins, fyrir og eftir að notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt, til staðfestingar á því að upphaflegum styrk lamotrigins sé viðhaldið. Hjá konum sem óska þess að hætta töku hormónagetnaðarvarnarlyfja, þar sem gert er hlé á meðferð í eina viku (pillufrí vika), skal fara fram mæling á lamotrigínþéttni í viku 3 af virkri meðferð, þ.e. á dögum 15 til 21 í pilluhringnum. Ekki á að taka sýni, til mats á lamotrigínþéttni eftir að notkun pillunnar er endanlega hætt, í fyrstu vikunni eftir að hætt er á pillunni.

Notkun lamotrigins hafin hjá sjúklingum sem þegar taka hormónagetnaðarvarnarlyf

Við skammtastækkun skal fylgja venjulegum skammtaleiðbeiningum sem lýst er í töflunum hér að framan.

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

Notkun samhliða atazanaviri/ritonaviri

Ekki á að vera þörf á breytingum á ráðlagðri skammtastækkun fyrir lamotrigin þegar lamotrigini er bætt við meðferð með atazanaviri/ritonaviri sem sjúklingur er þegar á.

Hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamotrigini og taka ekki lyf sem örva glúkúróníðtengingu getur verið þörf á að stækka lamotriginskammtinn ef atazanaviri/ritonaviri er bætt við, eða minnka hann ef hætt er að nota atazanavir/ritonavir. Gera skal mælingar á lamotrigini í plasma áður en notkun atazanavirs/ritonavirs er hafin og í 2 vikur á eftir, til að sjá hvort aðlaga þurfi skammta lamotrigins (sjá kafla 4.5).

Notkun samhliða lopinaviri/ritonaviri

Ekki á að vera þörf á breytingum á ráðlagðri skammtastækkun fyrir lamotrigin þegar lamotrigini er bætt við meðferð með lopinaviri/ritonaviri sem sjúklingur er þegar á.

Hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamotrigini og taka ekki lyf sem örva glúkúróníðtengingu getur verið þörf á að stækka lamotriginskammtinn ef lopinaviri/ritonaviri er bætt við, eða minnka hann ef hætt er að nota lopinavir/ritonavir. Gera skal mælingar á lamotrigini í plasma áður en notkun lopinavirs/ritonavirs er hafin og í 2 vikur á eftir, til að sjá hvort aðlaga þurfi skammta lamotrigins (sjá kafla 4.5).

Aldraðir (eldri en 65 ára)

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

Skert nýrnastarfsemi

Gæta skal varúðar þegar lamotrigin er gefið sjúklingum með nýrnabilun. Hjá sjúklingum með nýrnabilun á lokastigi skulu upphafsskammtar lamotrigins ákvarðaðir með tilliti til annarra lyfja sem

sjúklingurinn tekur; minni viðhaldsskammtar gætu gefið fullnægjandi verkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Skert lifrarstarfsemi

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

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Lamotrigín Alvogen má dreifa í lítið magn af vatni (að minnsta kosti nógu miklu til að hylja alla töfluna) eða gleypa hana í heilu lagi með smá vatni. Ekki reyna að gefa hluta af dreifitöflunum.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Húðútbrot

Tilkynnt hefur verið um aukaverkanir í húð sem yfirleitt hafa komið fram innan 8 vikna eftir að meðferð með lamotrigíni er hafin. Í flestum tilvikum eru útbrotin væg og ganga sjálfkrafa yfir, hins vegar hefur einnig verið tilkynnt um alvarleg útbrot sem leitt hafa til sjúkrahússinnlagnar og þess að hætta varð meðferð með lamotrigíni.

Á meðal þess sem tilkynnt hefur verið um eru lífshættuleg húðútbrot eins og Stevens-Johnson heilkennis (SJS), eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis (TEN)) og útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS); einnig þekkt sem ofnæmisheilkenni (hypersensitivity syndrome (HSS)) (sjá kafla 4.8).

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

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

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

Að auki virðist hættan á útbrotum almennt tengjast sterklega:

- stórum upphafsskömmum af lamotrigíni og því að skammtar eru auknir hraðar er ráðlagt er í lamotrigínmeðferð (sjá kafla 4.2)
- samhliða notkun valproats (sjá kafla 4.2).

Einnig skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með sögu um ofnæmi eða útbrot eftir notkun annarra flogaveikilyfja, þar sem tíðni útbrotu sem ekki reyndust alvarleg, eftir meðferð með

lamotrigini, var um það bil þrisvar sinnum hærri hjá þessum sjúklingum en þeim sem ekki höfðu slíka sögu.

Sýnt hefur verið fram á tengsl HLA-B*1502 samsætu hjá einstaklingum af Asískum uppruna (einkum Han-Kínverjum og Tælendingum) og hættu á Stevens-Johnson-heilkenni/húðþekjudrepslosi við meðferð með lamótrigíni. Ef þekkt er að þessir sjúklingar séu jákvæðir hvað varðar HLA-B*1502 skal íhuga notkun lamótrigíns vandlega.

Alla sjúklinga (börn og fullorðna) sem fá útbrot skal meta án tafar og meðferð með lamotrigini hætt strax nema útbrotin séu greinilega ekki tengd lamotriginmeðferð. Ráðlagt er að meðferð með lamotrigini sé ekki hafin aftur hjá sjúklingum sem hætt hafa töku lyfsins vegna útbrot í tengslum við fyrri meðferð með lamotrigini, nema hugsanlegur ávinningur vegi greinilega þyngra en áhættan. Ef sjúklingur hefur fengið Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardrepslos húðþekju við notkun lamotrigíns, má ekki undir neinum kringumstæðum hefja aftur meðferð með lamotrigini hjá viðkomandi sjúklingi.

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

Heilahimnubólga án sýkingar gekk í flestum tilvikum til baka þegar meðferð með lyfinu var hætt, en kom upp aftur í nokkrum tilvikum þegar meðferð með lamotrigin var hafin að nýju. Einkenni komu þá fljótt fram aftur og voru alvarlegri. Ekki skal hefja meðferð að nýju hjá sjúklingum sem hætt hafa meðferð vegna heilahimnubólgu í tengslum við fyrri meðferð með lamotrigini.

Einnig hefur verið greint frá ljósnæmisviðbrögðum í tengslum við notkun lamótrigíns (sjá kafla 4.8). Í nokkrum tilvikum urðu viðbrögð við stórum skammti (400 mg eða meira), skammtaaukningu eða hraðri skammtastillingu (up-titration). Ef grunur er um ljósnæmi í tengslum við notkun lamótrigíns hjá sjúklingum með einkennum um ljósnæmisviðbrögð (svo sem yfirdrifin sólbruna), skal íhuga að hætta meðferð. Ef áframhaldandi meðferð með lamótrigín er álitin klínískt réttlætanager skal ráðleggja sjúklingnum að forðast sólarljós og útfjólubláa geisla úr ljósalömpum og grípa til varnaraðgerða (t.d. með því að klæðast hlífðarfatnaði og nota sólarvörn).

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))

Greint hefur verið frá eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti hjá sjúklingum sem fá lamótrigín (sjá kafla 4.8). Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti einkennist af teiknum og einkennum eins og hita, útbrotum, einkennum frá taugum, lifrar- og miltisstækkun, eitlakvilla, frumufæð, hækkun ferritins í sermi, hækkun þríglýseríða í blóði og óeðlilegri lifrarstarfsemi og blóðstorknun. Einkennin koma yfirleitt fram innan 4 vikna frá upphafi meðferðar. Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti getur verið lífshættulegt. Upplýsa á sjúklinga um einkennum sem tengjast eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti og ráðleggja þeim að leita til læknis tafarlaust ef þessi einkennum koma fram meðan á meðferð með lamótrigíni stendur. Sjúklinga með þessi teikn og einkennum á að meta tafarlaust með tilliti til eitil- og trafrumnagers með rauðkornaáti. Meðferð með lamótrigíni á að hætta tafarlaust, nema hægt sé að sýna fram á aðrar orsakir.

Klínísk afturför og sjálfsvígshætta

Greint hefur verið frá sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðum hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og

sjálfsvígshegðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun lamotrigins.

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

Hjá sjúklingum með geðhvarfasýki geta einkenni þunglyndis versnað og/eða fram komið sjálfsvígshugsanir/-hegðun, hvort sem þeir taka lyf, þ.m.t. lamotrigin, gegn geðhvarfasýki eða ekki. Því skal fylgjast náið með sjúklingum sem fá lamotrigin við geðhvarfasýki varðandi klíníska afturför (þ.m.t. framkomu nýrra einkenna) og sjálfsvígshugsanir/-hegðun, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skömmtum er breytt. Ákveðnir sjúklingar, svo sem þeir sem eru með sögu um sjálfsvígshegðun eða sjálfsvígshugsanir, ungir fullorðnir og sjúklingar með verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin, gætu verið í meiri hættu hvað varðar sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstilraunir og skulu vera undir nánu eftirliti meðan á meðferð stendur.

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

Hormónagetnaðarvarnarlyf

Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á verkun lamotrigins

Samsett meðferð með ethinyloestradioli/levonorgestrel (30 µg/150 µg) eykur úthreinsun lamotrigins allt að því tvöfalt, sem leiðir til minnkunar á þéttni lamotrigins (sjá kafla 4.5). Minnkun á þéttni lamotrigins hefur tengst skertri flogastjórnun. Eftir skammtaádlögun þarf í flestum tilvikum stærri viðhaldsskammta af lamotrigini (allt að því tvöfalt stærri) til að ná hámarkssvörun. Þegar notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt getur úthreinsun lamotrigins minnkað um helming. Aukning á þéttni lamotrigins gæti leitt til skammtaháðra aukaverkana. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til þessa.

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

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

Áhrif lamotrigins á verkun hormónagetnaðarvarnarlyfja

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

Díhýdrófólatredúktasi

Lamotrigin hefur væg hamlandi áhrif á díhýdrófólínsýruredúktasa og er því hugsanlegt að truflanir verði á umbrotsferli fólats þegar um langtíma meðferð er að ræða (sjá kafla 4.6). Við langvarandi gjöf hjá mönnum hafði lamotrigin samt sem áður ekki marktæk áhrif á þéttni hemóglóbíns,

meðalfrumurými eða þéttni fólats í sermi eða rauðum blóðkornum í allt að 1 ár, eða þéttni fólats í rauðum blóðkornum í allt að 5 ár.

Nýrnabilun

Í rannsóknum á stökum skömmtum hjá einstaklingum með nýrnabilun á lokastigi varð ekki marktæk breyting á blóðþéttni lamotrigins. Hins vegar má búast við uppsöfnun glúkúróníðumbrotsefnisins; gæta skal varúðar við meðferð sjúklinga með nýrnabilun.

Sjúklingar sem taka önnur lyf sem innihalda lamotrigín

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

Brugata samkvæmt hjartalínuriti og aðrar truflanir á hjartslætti og hjartaleiðni

Greint hefur verið frá sláttarglepjandi ST-T frávikum og dæmigerðu Brugada samkvæmt hjartalínuriti hjá sjúklingum sem fá meðferð með lamotrigíni. Samkvæmt niðurstöðum úr in vitro rannsóknum, getur lamotrigín mögulega hægt á sleglaleiðni (breikkað QRS bil) og valdið forstigi hjartsláttartruflana (proarrhythmia) við meðferðarskammta, hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm. Lamotrigín hegðar sér eins og vægt sláttarglapastillandi lyf (antiarrhythmic) í flokki IB með hugsanlega hættu á alvarlegum áhrifum á hjarta, stundum banvænum. Samhliðagjöf annarra natríumganga blokka getur aukið hættuna (sjá kafla 5.3). Við meðferðarskammta allt að 400 mg á sólarhring hægði lamotrigín hvorki á sleglaleiðni (breikkað QRS bil) né olli lengingu QT bils hjá heilbrigðum einstaklingum í ítarlegri QT rannsókn. Íhuga skal notkun lamotrigíns vandlega hjá sjúklingum með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm vegna hjartagalla eða starfrænan hjartasjúkdóm s.s. Brugata heilkenni eða aðra jónagangasjúkdóma í hjarta, hjartabilun, blóðþurrðarhjartasjúkdóm, leiðslurof eða sleglasláttarglöp. Ef notkun lamotrigíns er klínískt réttlætanager hjá þessum sjúklingum skal íhuga að hafa samráð við hjartalækni áður en meðferð með lamotrigíni er hafin.

Þroski barna

Engar upplýsingar liggja fyrir um áhrif lamotrigíns á vöxt, kynþroska, vitsmunarþroska, tilfinningarþroska og hegðunarþroska hjá börnum.

Varúðarráðstafanir tengdar flogaveiki

Eins og við á um önnur flogaveikilyf geta flog komið fram ef meðferð með lamotrigíni er hætt skyndilega. Svo framarlega sem ekki þarf að hætta meðferð skyndilega af öryggisástæðum (t.d. vegna útbrot), skal minnka skammtinn af lamotrigíni smám saman á tveimur vikum.

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

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

Kippaflog (myoclonic) gætu versnað með lamotrigíni.

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

Hjá börnum sem taka lamotrigín til meðferðar við dæmigerðum störflogum er ekki víst að verkunin haldist hjá öllum sjúklingum.

Varúðarráðstafanir tengdar geðhvarfasýki

Börn og unglingar yngri en 18 ára

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

Hjálparefni

Sorbitól (E 420)

Sjúklingar með arfgengt frúktósaóþol, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki taka lyfið.

Natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar á fullorðnum.

Sýnt hefur verið fram á að lamotrigín umbrotnar fyrir tilstilli UGT (uridine 5'-diphospho (UDP)-glúkúrónýltransferasa). Lyf sem virkja eða hamla glúkúróníðtengingu geta þess vegna haft áhrif á , úthreinsun lamotrigíns. Öflugir eða meðalöflugir cýtókróm P450 3A4 (CYP3A4) ensímvírkjar sem þekkt er að virki einnig UGT geta einnig aukið umbrot lamotrigíns.

Yfirlit yfir lyf sem sýnt hefur verið fram á að hafi klínískt mikilvæg áhrif á þéttni lamotrigíns er í töflu 6. Sérstakar skammtaleiðbeiningar fyrir þessi lyf eru í kafla 4.2. Að auki sýnir taflan yfirlit yfir lyf sem sýnt hefur verið fram á að hafi lítil eða engin áhrif á þéttni lamotrigíns. Almenn er ekki búist við að samhliðagjöf þessara lyfja hafi klínísk áhrif. Hins vegar skal fylgjast vel með sjúklingum með flogaveiki sem er sérlega næm fyrir sveiflum í þéttni lamotrigíns.

Tafla 6: Áhrif lyfja á þéttni lamotrigíns

Lyf sem auka þéttni lamotrigíns	Lyf sem draga úr þéttni lamotrigíns	Lyf sem hafa lítil eða engin áhrif á þéttni lamotrigíns
Valpróat	Atazanavír/rítónavír*	Aripiprazól
	Karbamazepín	Búprópíón
	Samsetning etinýlestradíóls/levónorgestrels*	Felbamat
	Lópínavír/rítónavír	Gabapentín
	Fenobarbitón	Lacosamíð
	Fenýtóín	Levetíracetam
	Prímidón	Lítíum
	Rífampisín	Ólanzapín
		Oxkarbazepín
		Parasetamól
		Perampanel
		Pregabalín
		Tópíramat
		Zonisamíð

**Sjá skammtaleiðbeiningar í kafla 4.2 og að auki fyrir konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf, sjá einnig Hormónagetnaðarvarnarlyf í kafla 4.4*

Ekkert bendir til þess að lamotrigín valdi klínískt marktækri virkjun eða hömlun á cýtókróm P450-ensímum. Lamotrigín getur virkjað eigin umbrot en áhrifin eru væg og ólíklegt að þau hafi marktækar klínískar afleiðingar.

Milliverkanir við flogaveikilyf

Valproat, sem hemur glúkúróníðtengingu lamotrigíns, dregur úr umbrotum lamotrigíns og tvöfaldar næstum meðalhelmingunartíma þess. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með valproati, skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Ákveðin flogaveikilyf (s.s. fenýtóín, karbamazepín, fenóbarbitón og prímídón), sem virkja cýtókróm P450 ensím virkja einnig UGT og auka því umbrot lamotrigíns. Hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með fenýtóíni, karbamazepíni, fenóbarbitóni eða prímídóni, skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

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

Skráð eru tilvik þar sem þéttni lamotrigíns hefur minnkað þegar lamotrigín var gefið samhliða oxcarbazepíni. Hins vegar, í framskyggnri rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfboðaliða sem notuðu 200 mg skammta af lamotrigíni og 1200 mg af oxcarbazepíni, breytti oxcarbazepín ekki umbrotum lamotrigíns og lamotrigín breytti ekki umbrotum oxcarbazepíns. Hjá sjúklingum sem fá samhliða meðferð með oxcarbazepíni skal því nota meðferðaráætlunina fyrir viðbótarmeðferð með lamotrigíni, án valproats og án lyfja sem örva glúkúróníðtengingu lamotrigíns (sjá kafla 4.2).

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

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

Lagt var mat á hugsanlegar milliverkanir milli levetiracetams og lamotrigíns með því að mæla þéttni beggja lyfja í sermi meðan á klínískum rannsóknum með lyfleysu stóð. Niðurstöðurnar benda til þess að lamotrigín hafi ekki áhrif á lyfjahvörf levetiracetams og að levetiracetam hafi ekki áhrif á lyfjahvörf lamotrigíns.

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

Topiramát hafði engin áhrif á plasmapéttni lamotrigíns. Gjöf lamotrigíns leiddi til 15% aukningar á þéttni topiramats.

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

Plasmapéttni lamotrigíns varð ekki fyrir áhrifum þegar lacosamíð (200 400 eða 600 mg/dag) var gefið samhliða í klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu hjá sjúklingum með hlutaflog.

Í safngreiningu á gögnum úr þremur klínískum samanburðarrannsóknum með lyfleysu þar sem samhliðanotkun perampanel var rannsökuð hjá sjúklingum með hlutaflog og frumkomin krampaalflog, jók hæsti skammtur perampanel sem var metin (12 mg/dag) úthreinsun lamotrigíns um minna en 10%.

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

Milliverkanir við önnur geðlyf

Hjá 20 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 2 g af vatnsfríu lithíumglúkónati, tvisvar á dag í sex daga, breyttust lyfjahvörf lithíums ekki við samhliða gjöf 100 mg/dag af lamotrigíni.

Endurteknir bupropionskammtar, sem gefnir voru 12 einstaklingum til inntöku, höfðu engin tölfraðilega martæk áhrif á lyfjahvörf stakra lamotrigínskammta og ollu aðeins vægri aukningu á AUC fyrir lamotrigínglúkúróníð.

Í rannsókn hjá fullorðnum, heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkuðu 15 mg af olanzapíni AUC fyrir lamotrigín að meðaltali um 24% og C_{max} um 20%. 200 mg af lamotrigíni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf olanzapíns.

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

Í rannsókn á 18 fullorðnum sjúklingum með geðhvarfasýki I, sem fengu hefðbundinn skammt af lamotrigíni (100-400 mg/dag), voru skammtar aripiprazóls auknir úr 10 mg/dag að marksskammti 30 mg/dag á 7 daga tímabili og haldið áfram einu sinni á dag í 7 daga til viðbótar. Að meðaltali kom fram 10% lækkun á C_{max} og minnkun á AUC fyrir lamotrigín.

Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að myndun meginumbrotsefnis lamotrigíns, 2-N-glúkúróníðs, væri lítillaga hindruð þegar amitríptýlin, bupropíon, clonazepam, haloperídol eða lorazepam voru höfð með. Þessar rannsóknir bentu einnig til þess að ólíklegt væri að clozapín, fluoxetín, phenelzín, risperidón, sertralín og trazodón hefðu hamlandi áhrif á umbrot lamotrigíns. Að auki bentu rannsóknir á umbrotum bufuralóls, með notkun lifrarmíkrósóma úr mönnum, til þess að lamotrigín drægi ekki úr úthreinsun lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6.

Milliverkanir við hormónagetnaðarvarnarlyf

Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á lyfjahvörf lamotrigíns

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

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

Áhrif lamotrigíns á lyfjahvörf hormónagetnaðarvarnarlyfja

Í rannsókn meðal 16 kvensjálfboðaliða hafði 300 mg skammtur af lamotrigíni við jafnvægi engin áhrif á lyfjahvörf ethínýloestradiól þáttarins í samsettri getnaðarvarnarpillu til inntöku. Væg aukning greindist á úthreinsun levonorgestrel þáttarins, sem leiddi að meðaltali til 19% minnkunar á AUC og 12% lækkunar á C_{max} fyrir levonorgestrel. Mælingar á FSH, LH og oestradióli í sermi meðan á

rannsókninni stóð gáfu til kynna að hömlun á hormónastarfsemi í eggjastokkum hjá sumum konum var eitthvað lakari, þó að mælingar á progesteroni í sermi sýndu engar hormónatengdar vísbendingar um egglos hjá neinni þessara 16 kvenna. Áhrif þessarar vægu aukningar á úthreinsun levonorgestrels og breytinganna á FSH og LH í sermi á egglos eru óþekkt (sjá kafla 4.4). Áhrif annarra skammta en 300 mg/dag af lamotrigini hafa ekki verið rannsökuð og rannsóknir á öðrum hormónameðferðum fyrir konur hafa ekki verið gerðar.

Milliverkanir við önnur lyf

Í rannsókn meðal 10 karlsjálfbóðaliða jók rifampicin úthreinsun lamotrigins og stytta helmingunartíma lamotrigins, vegna örvarunar á lifrarendím sem sjá um í glúkúróníðtengingu lamotrigins. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með rifampicini samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn meðal heilbrigðra sjálfbóðaliða u.þ.b. helmingaði lopinavir/ritonavir plasmabéttni lamotrigins, líklega með því að örva glúkúróníðtengingu. Hjá sjúklingum sem fá meðferð með lopinaviri/ritonaviri samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

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

Í rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfbóðaliða minnkaði paracetamol 1 g (fjórum sinnum á sólarhring) AUC fyrir lamotrigín í plasma um 20% að meðaltali og C_{min} um 25%.

Niðurstöður úr mati in vitro sýna að lamotrigín, en ekki N(2)-glúkúróníðumbrotsefnið, er hemill á lífrænar katjónaferjur 2 (OCT 2) við þéttni af klínískri þýðingu. Þessar niðurstöður sýna að lamotrigín er hemill á OCT 2, þar sem IC50-gildið er 53,8 μ M. Gjöf lamotrigíns samhliða lyfjum sem skiljast út um nýru, sem eru hvarfefni OCT 2 (t.d. metformín, gabapentín og vareniclín), getur leitt til hækkðra plasmagilda þessara lyfja.

Klínísk þýðing þessa hefur ekki að fullu verið skilgreind, hins vegar skal gæta varúðar hjá sjúklingum sem nota þessi lyf samhliða.

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Áhætta tengd flogaveiklyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða þungaðar skal endurskoða þörfina fyrir flogaveikimeðferð. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikimeðferð þar sem það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn. Velja skal einlyfjameðferð þegar það er mögulegt þar sem meðferð með fleiri en einu flogaveikilyfi tengist hugsanlega meiri hættu á fæðingargöllum en þegar aðeins eitt lyf er notað, eftir því um hvaða flogaveikilyf er að ræða.

Áhætta tengd lamotrigini

Meðganga

Viðamiklar upplýsingar um þungaðar konur sem útsettar voru fyrir lamotrigini einu sér, á fyrsta þriðjungu meðgöngu (fleiri en 8.700), benda ekki til markvert aukinnar hættu á alvarlegum vansköpunum, þ.m.t. skarð í munni. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á fósturþroska (sjá kafla 5.3).

Ef meðferð með lamotrigini er talin nauðsynleg á meðgöngu er mælt með minnsta mögulega lækningaskammti.

Lamotrigín hefur væg hamlandi áhrif á tvíhýdrófólínsýruredúktasa og gæti því fræðilega leitt til aukinnar hættu á fósturskaða með því að minnka styrk fólínsýru. Íhuga má inntöku fólínsýru þegar meðganga er fyrirhuguð og snemma á meðgöngu.

Lífeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu geta haft áhrif á þéttni lamotrigíns og/eða lækningalega verkun þess. Skráð eru tilvik þar sem þéttni lamotrigíns í plasma hefur minnkað á meðgöngu, sem gæti valdið skertri stjórn á flogum. Eftir fæðingu getur þéttni lamotrigíns aukist hratt og valdið hættu á skammtaháðum aukaverkunum. Því skal fylgjast með þéttni lamotrigíns í sermi fyrir meðgöngu, meðan á meðgöngu stendur og eftir að henni lýkur, sem og stuttu eftir fæðingu. Ef nauðsynlegt er skal aðlaga skammtinn til að viðhalda sömu þéttni lamotrigíns í sermi og var fyrir meðgöngu eða aðlaga í samræmi við klíníska svörun. Að auki skal fylgjast með skammtaháðum aukaverkunum eftir fæðingu.

Brjóstagjöf

Greint hefur verið frá því að lamotrigín berist í brjóstamjólk í mjög breytilegu magni, sem veldur því að heildarþéttni hjá ungbörnum getur orðið allt að 50% af þéttni hjá mæðrum. Hjá sumum börnum á brjósti getur sermiþéttni lamotrigíns því náð því marki að lyfjafræðilegra áhrifa gæti.

Vega skal væntanlegan ávinning af brjóstagjöf á móti hugsanlegri hættu á aukaverkunum hjá barninu. Ef kona ákveður að hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lamotrigíni stendur skal fylgjast með barninu m.t.t. aukaverkana, eins og slævingu, útbrotum og lítilli þyndaraukingu.

Frjósemi

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

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Þar sem svörun við öllum flogaveikilyfjum er einstaklingsbundin eiga sjúklingar sem nota lamotrigín við flogaveiki að ráðfæra sig við lækni um sérstök atriði varðandi akstur og flogaveiki. Engar rannsóknir varðandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa verið gerðar. Tvær rannsóknir meðal sjálfboðaliða hafa sýnt að áhrif lamotrigíns á samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, augnhreyfingar, líkamsstjórn sem og einstaklingsbundin slævandi áhrif voru ekki frábrugðin þeim sem fram komu með lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á lamotrigíni hafa aukaverkanir á taugakerfi, svo sem sundl og tvísýni verið skráðar.

Því eiga sjúklingar að athuga hvaða áhrif meðferð með lamotrigíni hefur á þá, áður en þeir aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Aukaverkanir í tengslum við ábendingarnar, flogaveiki og geðhvarfasýki, eru byggðar á upplýsingum úr klínískum samanburðarrannsóknum og annarri klínískri reynslu og eru taldar upp í töflunni hér fyrir aftan. Tíðniflokkun er byggð á klínískum samanburðarrannsóknum (lyfið notað eitt sér við flogaveiki (merktar með †) og geðhvarfasýki (merktar með §)). Þar sem munur er á tíðniflokkum á milli upplýsinga úr klínískum rannsóknum á flogaveiki og geðhvarfasýki er varfærnasta tíðnin sýnd. Þar sem ekki liggja fyrir neinar upplýsingar úr klínískum samanburðarrannsóknum, er tíðniflokkun hins vegar byggð á annarri klínískri reynslu.

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

Líffærakerfi	Aukaverkun	Tíðni
--------------	------------	-------

Blóð og eitlar	Breytingar á blóðmynd ¹ m.a. daufkyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, kyrningahrap	Koma örsjaldan fyrir
	Eitil- og traffrumnager með rauðkornaáti (sjá kafla 4.4)	Koma örsjaldan fyrir
	Eitlastækkun ¹ , sýndareitilæxli	Ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmisheilkenni ²	Koma örsjaldan fyrir
	Gammaglóbúlínlækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Árásargirni, pirringur	Algengar
	Rugl, ofskynjanir, kækir (vöðvakippir og/eða hljóð)	Koma örsjaldan fyrir
	Martraðir	Ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur ^{5†§}	Mjög algengar
	Svefnhöfgi ^{†§} , sundl ^{†§} , skjálfti [†] , svefnleysi [†] , óróleiki [§]	Algengar
	Hreyfiglöp (ataxia) [†]	Sjaldgæfar
	Augntin [†] , heilahimnubólga án sýkingar (sjá kafla 4.4)	Mjög sjaldgæfar
	Ójafnvægi, hreyfitruflanir, versnun Parkinsonsheilkennis ³ , utanstrýtueinkenni, fetu- og brettuástand [†] , aukin tíðni floga	Koma örsjaldan fyrir

Augu	Tvísýni [†] , þokusýn [†]	Sjaldgæfar
	Tárubólga	Mjög sjaldgæfar
Meltingarkerfi	Ógleði [†] , uppköst [†] , niðurgangur [†] , munnþurrkur [§]	Algengar
Lifur og gall	lifrabíln, skert lifrarstarfsemi ⁴ , hækkuð gildi í lifrarprófum	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undirhúð	Húðútbrot ^{5†§}	Mjög algengar
	Hárlos, ljósnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar
	Stevens–Johnson-heilkenni [§]	Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardrepos húðþekju	Koma örsjaldan fyrir
	Útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS) ²	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og stoðvefur	Liðverkir [§]	Algengar
	Viðbrögð sem líkjast helluroða	Koma örsjaldan fyrir
Nýru og þvaghæri	Millivefsnýrnabólga og millivefsnýrnabólga ásamt heilkenni æðahjúpsbólgu	Ekki þekkt

Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta [†] , verkir [§] , bakverkur [§]	Algengar
---	--	----------

Lýsing á völdum aukaverkunum

¹ Breytingar á blóðmynd og eitlakvilli gætu hugsanlega tengst lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS)/ ofnæmisheilkenni (sjá Sérstök varnarorð og varúðarreglur við notkun og Ónæmiskerfi).

² Einnig hefur verið tilkynnt um útbrot sem hluta af þessu heilkenni, einnig þekkt sem DRESS. Þetta ástand kemur fram með mismunandi almennum einkennum eins og hita, eitlakvilla, andlitsbjúgi, breyttri blóðmynd og lifrar- og nýrnatrufnunum. Þetta heilkenni getur haft misalvarlegar klínískar afleiðingar og getur, í mjög sjaldgæfum tilvikum, leitt til blóðstorkusóttar og fjöllífærabilunar. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að fyrstu einkennum um ofnæmi (t.d. hiti, eitlakvilli) geta verið til staðar jafnvel þótt útbrot séu ekki greinileg. Ef slík einkennum eru til staðar skal meta sjúklinginn án tafar og hætta meðferð með lamotrigini ef ekki er hægt að staðfesta aðrar orsakir fyrir einkennunum (sjá kafla 4.4).

³ Tilkynnt hefur verið um þessar aukaverkanir við aðra klíniska notkun.

Greint hefur verið frá því að lamotrigin geti valdið versnun Parkinsonseinkenna hjá sjúklingum með Parkinsonsheilkenni og í einstökum tilvikum hafa utanstrýtueinkenni og fettu- og brettuástand verið skráð hjá sjúklingum sem ekki eru með þennan undirliggjandi sjúkdóm.

⁴ Skert lifrarstarfsemi tengist venjulega ofnæmisviðbrögðum en einstök tilvik hafa verið skráð án greinilegra einkenna um ofnæmi.

⁵ Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum, komu húðútbrot fyrir hjá 8-12% sjúklinga sem fengu lamotrigin og hjá 5-6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Húðútbrotin urðu til þess að meðferð með lamotrigini var hætt hjá 2% sjúklinga. Útbrotin, sem venjulega eru dröfnuörðuútbrot, koma yfirleitt fram innan 8 vikna frá upphafi meðferðar og hverfa þegar notkun lamotrigins er hætt (sjá kafla 4.4).

Tilkynnt hefur verið um alvarleg húðútbrot, sem hugsanlega geta verið lífshættuleg, þ. á m. Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju (Lyell's-heilkenni) og útbrot af völdum lyfja ásamt fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum (DRESS)). Þó að flestir nái sér þegar meðferð með lamotrigini er hætt, er um mikla örmyndun að ræða hjá sumum einstaklingum og í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa orðið dauðsföll (sjá kafla 4.4).

Almennt virðist hættan á útbrotum sterklega tengjast:

- stórum upphafsskömmtum af lamotrigini og hraðari skammtaaukningu en ráðlagt er í lamotriginmeðferð (sjá kafla 4.2)
- samhliða notkun valproats (sjá kafla 4.2).

Tilkynnt hefur verið um minnkaða þéttni steinefna í beinum, beinrýrð, beinþynningu og beinbrot hjá sjúklingum á langtíma meðferð með lamotrigini. Ekki er vitað hvernig lamotrigin hefur áhrif á efnaskipti beina.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu til Lyfjastofnunar, www.lyfjastofnun.is.

4.9 Ofskömmtun

Einkenni

Tilkynnt hefur verið um bráða inntöku skammta sem hafa verið meira en 10 til 20 sinnum stærri en stærstu ráðlagðir skammtar, þ.á m. tilfelli sem hafa endað með dauða. Ofskömmtun hefur valdið einkennum eins og augntini, hreyfiglöpum, skertri meðvitund, altæku flogakasti og dáí. Einnig hefur komið fram innansleglarof (QRS broadening) og lenging QT bils við ofskömmtun. Innansleglarof sem varir lengur í 100 msek gæti tengst alvarlegri eitrun.

Meðferð

Eigi ofskömmtun sér stað, skal leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Ef við á skal nota meðferð sem beinist að því að draga úr frásogi (lyfjakol). Önnur meðferð skal vera í samræmi við klínískt ástand með tilliti til hugsanlegra áhrifa á hjartaleiðni (sjá kafla 4.4). Íhuga má notkun fitumeðferðar (lipid therapy) í bláæð til að meðhöndla eiturverkanir á hjarta sem svara ekki nægilega vel meðferð með natríumbíkarbónati. Engin reynsla er af blóðskilun sem meðferð við ofskömmtun. Hjá sex sjálfboðaliðum með nýrnabilun voru 20% lamotrigins fjarlægð úr líkamanum meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð (sjá kafla 5.2).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Önnur flogaveikilyf, ATC-flokkur: N 03 A X 09.

Verkunarháttur

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

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

Lyfhrif

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

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

Rannsókn á verkun lamótrigins á hjartaleiðni

Í rannsókn meðal heilbrigðra fullorðinna sjálfboðaliða var lagt mat á áhrif endurtekinna skammta af lamótrigini (allt að 400 mg/sólarhring) á hjartaleiðni, metið með 12-leiðslu hjartalínuriti. Engin

klínískt marktæk áhrif reyndust vera af völdum lamótriginis á QT-bil borið saman við lyfleysu.

Klínísk virkni og öryggi

Fyrirbyggjandi gegn geðhvarfalotum hjá sjúklingum með geðhvarfasýki

Verkun lamotrigins við að fyrirbyggja geðhvarfalotur hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I hefur verið metin í tveimur rannsóknum.

Rannsókn SCAB2003 var fjölsetra, tvíblind, með tvöfalt viðmið, lyfleysu- og lithiumsamanburð, þar sem slembiraðað var á tiltekinn skammt til að meta langtímaáhrif við að fyrirbyggja afturför og endurkomu þunglyndis og/eða oflætis hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I sem höfðu nýlega gengið í gegnum alvarlega þunglyndislotu eða þar sem hún var yfirstandandi. Þegar jafnvægi var náð með lamotrigini einu sér eða sem viðbótarmeðferð var sjúklingum raðað af handahófi í einn af fimm meðferðarhópum: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dag), lithium (þéttni í sermi 0,8 til 1,1 mmól/l) eða lyfleysu, í að hámarki 76 vikur (18 mánuði). Meginendapunkturinn var „tíminn að inngripi vegna geðhvarfalotu (TIME)“ þar sem inngripið fólst í viðbótarlyfjameðferð eða rafkrampameðferð (ECT).

Rannsókn SCAB2006 var sett upp á sambærilegan hátt og rannsókn SCAB2003 en var frábrugðin rannsókn SCAB2003 í því að meta sveigjanlegan skammt af lamotrigini (100 til 400 mg/dag) og ná til sjúklinga með geðhvarfasýki I, sem höfðu nýlega gengið í gegnum oflætislotu eða hún var yfirstandandi. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum frá rannsóknum þar sem skoðuð var verkun lamotrigins við að fyrirbyggja geðhvarfalotur hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I

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

Í stuðningsgreiningu á tímanum fram að fyrstu þunglyndislotu og tímanum fram að fyrstu oflætis/vægri oflætislotu eða blandaðri lotu reyndist tíminn fram að fyrstu þunglyndislotu marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu lamotrigin en hjá þeim sem fengu lyfleysu og meðferðarmunurinn hvað varðar tímann fram að oflætis-/ vægri oflætislotu eða blandaðri lotu var ekki tölfræðilega marktækur.

Ekki hafa verið gerðar fullnægjandi rannsóknir á verkun lamotrigins við notkun samhliða geðstillandi lyfjum.

Börn

Börn á aldrinum 1 til 24 mánaða

Verkun og öryggi viðbótarmeðferðar við hlutaflogum hjá sjúklingum á aldrinum 1 til 24 mánaða hafa verið metin í lítilli, tvíblindri fráhrarfsrannsókn með samanburð við lyfleysu.

Meðferð var hafin hjá 177 einstaklingum miðað við sambærilega skammtaaukningaráætlun og notuð er hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára. Lamótrigin 2 mg töflur eru lægsti fánlegi styrkurinn og því var staðlaða skammtaáætlunin í sumum tilvikum aðlöguð meðan á skammtaaukningunni stóð (t.d. með því að gefa 2 mg töflu annan hvern dag þegar útreiknaður skammtur var minni en 2 mg). Gildi í sermi voru mæld í lok viku 2 í skammtaaukningarferlinu og skammturinn í framhaldinu annaðhvort minnkaður eða ekki aukinn ef þéttin fór yfir 0,41 µg/ml, sem var áætluð þéttni hjá fullorðnum á þessum tímapunkti. Hjá sumum sjúklingum þurfti að minnka skammtinn um allt að 90% við lok viku 2. Þrjátíu og átta sjúklingum sem svöruðu meðferðinni (> 40% lækun á tíðni floga) var slembiræðið á lyfleysu eða áframhaldandi meðferð með lamótriginu. Meðferðin brást hjá 84% einstaklinga (16/19 einstaklingum) í lyfleysuhópnum og 58% (11/19 einstaklingum) í lamótriginhópnum. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur: 26,3%, 95% öryggismörk -2,6% < 50,2%, p=0,07.

Samtals 256 einstaklingar á aldrinum 1 til 24 mánaða hafa fengið lamótrigin skömmtum frá 1 til 15 mg/kg/dag í allt að 72 vikur. Öryggi lamótrigins hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 2 ára var svipað og hjá eldri börnum nema að klínísk marktæk versnun á flogum (>=50%) var tilgreind oftar hjá börnum yngri en 2 ára (26%) borið saman við eldri börn (14%).

Lennox-Gastaut-heilkenni

Engar upplýsingar liggja fyrir um einlyfjameðferð við flogum í tengslum við Lennox-Gastautheilkenni.

Fyrirbyggjandi gegn geðhvarfalotum hjá börnum (10-12 ára) og unglingar (13-17 ára)

Fjölsetra tvíblind slembiræðið fráhrarfsrannsókn með samanburði við lyfleysu og samhliðahópnum var gerð til að meta verkun og öryggi lamotrigins taflna með tafarlausrí losun (IR) sem viðbótarviðhaldsmeðferð til að seinka skapsveiflum hjá börnum og unglingum (10-17 ára), af báðum kynjum, sem greind höfðu verið með geðhvarfasýki I og sem höfðu aftur fengið geðhvörf eða fengið bata á meðan á meðferð með lamotrigini stóð samhliða meðferð með geðrofslyfjum eða öðrum sefandi lyfjum. Niðurstöður úr greiningu á aðalendapunkti hvað varðar verkun (tími fram að geðrofi) náði ekki tölfræðilegri marktækni (p=0,0717) og því var ekki sýnt fram á verkun. Auk þess sýndu niðurstöður varðandi öryggi aukna tíðni tilkynninga um sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lamotrigini; 5% (4 sjúklingar) í hópnum sem fékk lamotrigin samanborið við 0 í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.2).

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Lamotrigin frásogast hratt og að fullu frá meltingarveginum án marktækra umbrota í fyrstu umferð um lifur. Hámarksþéttin í plasma næst u.þ.b. 2,5 klukkustundum eftir inntöku lamotrigins. Hámarksþéttin næst örlítið síðar sé lyfið tekið inn með máltíð en það magn lyfsins sem frásogast helst óbreytt. Talsverður munur er milli einstaklinga hvað varðar hámarksþéttin við jafnvægi, en hjá sama einstaklingi er sjaldgæft að þéttin sé breytileg.

Dreifing

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

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

Umbrot

Sýnt hefur verið fram á að lamotrigín umbrotnar fyrir tilstilli UDP-glúkúrónýltransferasa.

Lamotrigín örvar eigin umbrot að nokkru leyti, á skammtaháðan hátt. Samt sem áður er ekkert sem gefur til kynna að lamotrigín hafi áhrif á lyfjahlöndur annarra flogaveikilyfja og niðurstöður benda til þess að ólíklegt sé að milliverkanir verði milli lamotrigíns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cytochrom P450-ensíma.

Brotthvarf

Meðalúthreinsun hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 30 ml/mín. Úthreinsun lamotrigíns verður fyrst og fremst með umbrotum og síðan útskilnaði glúkúróníðtengdra efna í þvagi. Innan við 10% skiljast út óbreytt í þvagi. Aðeins u.þ.b. 2% af lamotrigínskyldum efnum skiljast út í saur. Úthreinsun og helmingunartími eru óháð skammti. Meðalhelmingunartími í plasma hjá heilbrigðum einstaklingum er talinn vera u.þ.b. 33 klukkustundir (á bilinu 14 til 103 klukkustundir). Í rannsókn á einstaklingum með Gilberts-heilkenni, minnkaði meðalúthreinsun um 32% í samanburði við heilbrigða einstaklinga, en gildin eru innan eðlilegra marka fyrir heilbrigða einstaklinga almennt.

Samhliða meðferð með öðrum lyfjum hefur veruleg áhrif á helmingunartíma lamotrigíns. Meðalhelmingunartími styttest um u.þ.b. 14 klukkustundir þegar lamotrigín er gefið samhliða lyfjum sem örva glúkúróníðtengingu, svo sem carbamazepini og phenytoini og lengist í u.þ.b. 70 klukkustundir að meðaltali þegar það er gefið samhliða valproati eingöngu (sjá kafla 4.2).

Línulegt samband

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

Sérstakir sjúklingshópar

Börn

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

Ungbörn á aldrinum 2 til 26 mánaða

Hjá 143 börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða, sem vógu 3 til 16 kg og fengu til inntöku sambærilega skammta á hvert kg líkamspunga og börn eldri en 2 ára, var úthreinsun minni en hjá eldri börnum. Meðalhelmingunartíminn var áætlaður 23 klukkustundir hjá ungbörnum yngri en 26 mánaða í meðferð með ensímörvandi lyfjum, 136 klukkustundir við gjöf samhliða valproati og 38 klukkustundir hjá einstaklingum sem ekki fengu lyf sem örva/hemja ensím. Verulegur munur milli einstaklinga var á úthreinsun eftir inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða (47%). Áætluð þéttni í sermi hjá 2 til 26 mánaða börnum var almennt á sama bili og hjá eldri börnum þótt líklegra sé að hærri C_{max} -gildi sjáist hjá börnum undir 10 kg að þyngd.

Aldraðir

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

Skert nýrnastarfsemi

Tólf sjálfboðaliðum með langvarandi nýrnabilun og sex öðrum einstaklingum í blóðskilun var gefinn stakur 100 mg skammtur af lamotrigini. Meðalgildi úthreinsunar voru 0,42 ml/mín./kg (langvarandi nýrnabilun), 0,33 ml/mín./kg (milli blóðskilunarmeðferða) og 1,57 ml/mín./kg (í blóðskilun) í samanburði við 0,58 ml/mín./kg hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Meðalhelmingunartími í plasma var 42,9 klukkustundir (langvarandi nýrnabilun), 57,4 klukkustundir (milli blóðskilunarmeðferða) og 13,0 klukkustundir (í blóðskilun), í samanburði við 26,2 klukkustundir hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum. Að meðaltali hurfu u.þ.b. 20% (á bilinu 5,6 til 35,1) af því lamotrigini sem var til staðar í líkamanum, brott úr blóði meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð. Hjá þessum hópi sjúklinga skal ákvarða upphafsskammt lamotrigins með tilliti til annarra lyfja sem sjúklingurinn tekur; minni viðhaldsskammtar gætu gefið fullnægjandi verkun hjá sjúklingum með verulega skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

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

5.3 Forklínískar upplýsingar

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

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

Hjá rottum sást aukin dánartíðni hjá fósturum og einnig hjá afkvæmum eftir got, þegar lamotrigin var gefið seint á meðgöngu og þar til stuttu eftir got. Þessi áhrif sáust við minni skammta en við klíníská notkun.

Hjá ungum rottum sáust áhrif á lærdómshæfileika í Biel-völundarhúsaprófinu, örlítill seinkun á aðskilnaði reðurhúfu og forhúðar og leggangaopnun og skert þyngdaraukning eftir got hjá F1-dýrum, við skammta sem samsvara skömmtum sem eru minni en hjá fullorðnum við klíníská notkun, miðað við líkamsyfirborð.

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

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

In vitro rannsóknir sýna að við meðferðarþéttni hefur lamotrigín sláttarglapastillandi áhrif eins og lyf í flokki IB. Það blokkar natríumgöng í hjarta hjá mönnum, áhrifin koma fljótt fram og ganga fljótt til baka og eru mjög spennuháð sem er í samræmi við önnur sláttarglapastillandi lyf í flokki IB. Í ítarlegri rannsókn á QT-bili hægði lamotrigín ekki á leiðni í sleglum (breikkað QRS-bil) við meðferðarskammta hjá heilbrigðum einstaklingum. Hjá sjúklingum með klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm vegna hjartagalla eða af starfrænum toga getur lamotrigín samt sem áður hægt á leiðni í sleglum (breikkað QRS-bil) og valdið forstigi hjartsláttartruflana (sjá kafla 4.4).

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Kalsíumkarbónat

Sorbitól (E 420)

Kísilblandaður örkristallaður sellulósi

(inniheldur örkristallaðan sellulósa og vatnsfría kísilkvoðu)

Krospóvídón

Maíssterkja

Talkúm

Krækiberjabragðefni

(inniheldur maltódestrín, breytta kornsterkju, náttúruleg og tilbúin bragðefni)

Natúmsakkarín

Vatnsfrí kísilkvoða

Natríumsterýlfúmarat

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið við lægri hita en 30°C.

6.5 Gerð íláts og innihald

Ál/PVC/Aclar-þynnur

Pakkingastærðir:

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 50 dreifitöflur

50, 100 töflur

Lamotrigin ratiopharm (Lyfjaver) 100 / 200 mg dreifitöflur

100 töflur

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Leyfi til samhliða innflutnings og merkingar:

Lyfjaver ehf., Suðurlandsbraut 22, 108 Reykjavík.

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

IS/1/23/030/01-03/SA

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning útgáfu samhliða leyfis: 11. maí 2023

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

20. janúar 2025.