

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Lamictal 2 mg tuggu-/dreifitöflur.  
Lamictal 5 mg tuggu-/dreifitöflur.  
Lamictal 25 mg tuggu-/dreifitöflur.  
Lamictal 50 mg tuggu-/dreifitöflur.  
Lamictal 100 mg tuggu-/dreifitöflur.  
Lamictal 200 mg tuggu-/dreifitöflur.

### 2. INNIHALDSLÝSING

Lamictal tuggu-/dreifitöflur

Hver Lamictal 2 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 2 mg lamótrigín.  
Hver Lamictal 5 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 5 mg lamótrigín.  
Hver Lamictal 25 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 25 mg lamótrigín.  
Hver Lamictal 50 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 50 mg lamótrigín.  
Hver Lamictal 100 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 100 mg lamótrigín.  
Hver Lamictal 200 mg tuggu-/dreifitafla inniheldur 200 mg lamótrigín.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tuggu-/dreifitafla.

2 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, kringlóttar töflur, 4,8 mm með sólberjalykt. Önnur hliðin hefur skásniðna brún og er merkt „LTG“ fyrir ofan töluna 2. Hin hliðin er merkt með tveimur sporöskjum sem skarast í réttu horni.

Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

5 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, ílangar, tvíkúptar töflur (langás 8,0 mm; skammás 4,0 mm) með sólberjalykt, merktar „GS CL2“ á annarri hliðinni og „5“ á hinni. Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

25 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, marghliða, stórsporöskjulaga töflur, 5,2 mm með sólberjalykt, merktar „GSCL5“ á annarri hliðinni og „25“ á hinni. Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

50 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, marghliða, stórsporöskjulaga töflur, 6,6 mm með sólberjalykt, merktar „GSCX7“ á annarri hliðinni og „50“ á hinni. Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

100 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, marghliða, stórsporöskjulaga töflur, 8,3 mm með sólberjalykt, merktar „GSCL7“ á annarri hliðinni og „100“ á hinni. Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

200 mg tuggu-/dreifitöflur:

Hvítar til beinhvítar, marghliða, stórsporöskjulaga töflur, 10,4 mm með sólberjalykt, merktar „GSEC5“ á annarri hliðinni og „200“ á hinni. Töflurnar geta verið örlítið flekkóttar.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

#### Flogaveiki

##### *Fullorðnir og unglingar, 13 ára og eldri*

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

##### *Börn og unglingar á aldrinum 2 til 12 ára*

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

#### Geðhvarfasýki

##### *Fullorðnir, 18 ára og eldri*

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

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

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

#### Skammtar

Lamictal tuggu-/dreifitöflur má tryggja, leysa í örlitlu vatni (a.m.k. nægilega miklu til að það fljóti yfir þær) eða gleypa í heilu lagi með örlitlu vatni. Ekki á að gefa hluta af tuggu-/dreifitöflunni.

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

#### *Meðferð hafin að nýju*

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

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

#### *Flogaveiki*

Ráðlögð skammtaaukning og viðhaldsskammtar fyrir fullorðna og unglinga, 13 ára og eldri (tafla 1) og fyrir börn og unglinga á aldrinum 2 til 12 ára (tafla 2) eru gefin upp hér á eftir.

Vegna hættu á útbrotum skal ekki fara fram úr ráðlögðum upphafsskammti og ekki auka skammtinn hraðar en ráðlagt er (sjá kafla 4.4).

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

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

Meðferðaráætlun	Vikur 1 + 2	Vikur 3 + 4	Venjulegur viðhaldsskammtur
<b>Lyfið notað eitt sér:</b>	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
<b>Viðbótarmeðferð MEÐ valpróati (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með valpróati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	12,5 mg/dag (gefin sem 25 mg annan hvern dag)	25 mg/dag (einu sinni á dag)	100 – 200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)  Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 25 - 50 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð
<b>Viðbótarmeðferð ÁN valpróats en MEÐ lyfjum sem virkja glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota án valpróats en með:  fenýtóini karbamazepíni fenobarbitóni prímídóni rífampisíni lópínávíri/rítónávíri	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
<b>Viðbótarmeðferð ÁN valpróats og ÁN lyfja sem virkja glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hamla né virkja marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	25 mg/dag (einu sinni á dag)	50 mg/dag (einu sinni á dag)	100 – 200 mg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)  Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 50 - 100 mg á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð

Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafraeðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), er ráðlagt að fylgja meðferðaráætluninni sem miðast við samhliðanotkun valpróats.

*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
<b>Eitt sér við dæmigerðum störflogum:</b>	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, að hámarki í 200 mg/dag.
<b>Viðbótarmeðferð MEÐ valpróati (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með valpróati, óháð því hvort önnur lyf eru notuð samhliða	0,15 mg/kg/dag* (einu sinni á dag)	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag)	1 – 5 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)  Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,3 mg/kg/dag á einnar til tveggja vikna fresti, þar til fullnægjandi svörun er náð - hámarksviðhaldsskammtur er 200 mg/dag
<b>Viðbótarmeðferð ÁN valpróats en MEÐ lyfjum sem virkja glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota án valpróats en með:  fenýtóini karbamazepíni fenobarbitóni prímídoni rífampísíni lópínávíri/rítónávíri	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
<b>Viðbótarmeðferð ÁN valpróats og ÁN lyfja sem virkja glúkúróníðtengingu lamótrigíns (sjá kafla 4.5):</b>			
Þessa meðferðaráætlun skal nota með öðrum lyfjum sem hvorki hamla né virkja marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	0,3 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	0,6 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)	1 – 10 mg/kg/dag (einu sinni á dag eða tveir aðskildir skammtar)  Til að ná viðhaldsskammti má auka skammta að hámarki um 0,6 mg/kg/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 lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal fylgja ráðlagðri meðferðaráætlun sem miðast við samhliðanotkun valpróats.			

\* (Ef 2 mg töflur eru lægsti fánlegi styrkleikinn) ATH: Ef útreiknaður dagsskammtur fyrir sjúklinga á valpróati er 1 mg eða meira, en þó undir 2 mg, má taka Lamictal 2 mg tuggu-/dreifitöflur annan hvern dag fyrstu tvær vikurnar.

Ef útreiknaður skammtur hjá sjúklingum á valpróati er undir 1 mg skal ekki gefa Lamictal. EKKI á að gefa hluta af tuggu-/dreifitöflunni.

\*(Ef 5 mg töflur eru lægsti fánlegi styrkleikinn) ATH: Ef útreiknaður dagsskammtur fyrir sjúklinga á valpróati er á bilinu 2,5 til 5 mg, má taka 5 mg annan hvern dag fyrstu tvær vikurnar. Ef útreiknaður dagsskammtur hjá sjúklingum á valpróati er undir 2,5 mg skal ekki nota lamótrigín tuggu-/dreifitöflur. EKKI á að gefa hluta af tuggu-/dreifitöflunni.

\*\* Ef útreiknaður skammtur lamótrigíns 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 Lamictal eitt sér.

#### Börn yngri en 2 ára

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um verkun og öryggi lamótrigíns í viðbótarmeðferð við hlutflogum, hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 2 ára (sjá kafla 4.4).

Engar upplýsingar liggja fyrir hjá börnum yngri en 1 mánaða.

Því er ekki mælt með notkun Lamictal hjá börnum yngri en 2 ára.

Ef, byggt á klínískri nauðsyn, ákvörðun um meðferð er þrátt fyrir það tekin, er vísað í kafla 4.4, 5.1 og 5.2.

#### Geðhvarfasýki

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

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

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

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

Tafla 4: Fullorðnir, 18 ára og eldri – viðhaldsskammtur alls á dag, sem gefur jafnvægi, eftir að samhliða lyfjameðferð hefur verið hætt í meðferð við 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 lamótrigíni sem gefur jafnvægi (áður en annarri meðferð er hætt)	Vika 1 (þegar byrjað er að draga úr annarri lyfjanotkun)	Vika 2	Frá og með viku 3*
<b>Meðferð með valpróati hætt</b> (hemill á glúkúróníðtengingu lamótrigíns – sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamótrigíni:				
Þegar meðferð með valpróati er hætt skal tvöfalda skammtinn sem gefur jafnvægi, þó ekki um meira en 100 mg/viku	100 mg/dag	200 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (200 mg/dag) (tveir aðskildir skammtar)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Viðhaldið þessum skammti (400 mg/dag)
<b>Meðferð hætt með lyfjum sem virkja glúkúróníðtengingu lamótrigíns</b> (sjá kafla 4.5), háð upphaflegum skammti af lamótrigíni:				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar hætt er að nota eftirfarandi:  fenýtóín karbamazepín fenobarbitón prímíðón rífampísín lópínavír/rítónavír	400 mg/dag	400 mg/dag	300 mg/dag	200 mg/dag
	300 mg/dag	300 mg/dag	225 mg/dag	150 mg/dag
	200 mg/dag	200 mg/dag	150 mg/dag	100 mg/dag
<b>Meðferð hætt með lyfjum sem HVORKI hamla né virkja marktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns</b> (sjá kafla 4.5):				
Þessa skammtaáætlun skal nota þegar meðferð er hætt með lyfjum sem hvorki hamla né virkjamarktækt glúkúróníðtengingu lamótrigíns	Viðhaldið þeim skammti sem fékkst eftir skammtahækkun (200 mg/dag; tveir aðskildir skammtar) (skammtabil 100 - 400 mg/dag)			
Hjá sjúklingum sem taka lyf, sem enn er ekki vitað hvort hafa lyfjahvarfafraðilegar milliverkanir við lamótrigín (sjá kafla 4.5), skal í byrjun halda skammtinum óbreyttum og aðlaga lamótrigínmeðferðina í samræmi við klíniska svörun.				

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



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

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

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

Meðferð með Lamictal hætt hjá sjúklingum með geðhvarfasýki

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

Börn og unglingar yngri en 18 ára

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

## *Almennar skammtaráðleggingar hjá sérstökum sjúklingahópum*

### *Konur sem nota hormónagetnaðarvarnarlyf*

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

Eftir skammtaáðlögun getur þurft hærri viðhaldsskammta af lamótrigíni (allt að því tvöfalt hærri) til að ná hámarkssvörun. Í þeirri viku sem pillan er ekki tekin hefur orðið tvöföldun á lamótrigíngildum.

Ekki er hægt að útiloka skammtaháðar aukaverkanir.

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

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

Í flestum tilvikum þarf allt að því að tvöfalda viðhaldsskammtinn (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Mælt er með því að frá þeim tíma sem farið er að nota hormónagetnaðarvarnarlyfið sé lamótrigínskammturinn aukinn um 50 til 100 mg/dag í hverri viku, í samræmi við klíniska svörun.

Skammturinn skal ekki aukinn hraðar nema að slíkt sé æskilegt út frá klínískri svörun.

Íhuga má mælingar á blóðþéttni lamótrigíns, fyrir og eftir að notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hafin, til staðfestingar á því að upphaflegum styrk lamótrigíns sé viðhaldið. Ef nauðsynlegt er skal skammturinn aðlagður. Hjá konum á hormónagetnaðarvarnarlyfjum, þar sem gert er hlé á meðferð í eina viku (pillufrí vika), skal fara fram mæling á lamótrigíngildum í viku 3 af virkri meðferð, þ.e. á dögum 15 til 21 í pilluhringnum. Vegna þessa skal íhuga að nota getnaðavörn þar sem ekki er pillufrí vika sem fyrsta val (til dæmis samfellda hormónagetnaðarvörn eða getnaðarvörn sem ekki inniheldur hormón; sjá kafla 4.4 og 4.5).

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

Í flestum tilvikum þarf að minnka viðhaldsskammtinn um allt að 50% (sjá kafla 4.4 og 4.5).

Mælt er með að daglegur lamótrigínskammtur sé minnkaður smám saman um 50-100 mg í hverri viku (þó ekki hraðar en um 25% af heildardagskammti í hverri viku) yfir 3 vikur, nema að klínísk svörun krefjist annars. Íhuga má mælingar á blóðþéttni lamótrigíns, fyrir og eftir að notkun

hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt, til staðfestingar á því að upphaflegum styrk lamótrigíns sé viðhaldið. Hjá konum sem óska þess að hætta töku hormónagetnaðarvarnarlyfja, þar sem gert er hlé á meðferð í eina viku (pillufrí vika), skal fara fram mæling á lamótrigíngildi í viku 3 af virkri meðferð, þ.e. á dögum 15 til 21 í pilluhringnum. Ekki á að taka sýni, til að meta lamótrigíngildieftir að notkun pillunnar er endanlega hætt, í fyrstu vikunni eftir að hætt er á pillunni.

### *Notkun lamótrigíns hafin hjá sjúklingum sem þegar taka hormónagetnaðarvarnarlyf*

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

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

Ekki er víst að þörf sé á aðlögun skammta.

### *Notkun samhliða atazanavíri/rítónavíri*

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

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

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

#### Notkun samhliða lópínavíri/rítónavíri

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

Hjá sjúklingum sem þegar taka viðhaldsskammta af lamótrigíni og taka ekki lyf sem virkjaváguróníðtengingu getur verið þörf á að stækka lamótrigínskammtinn ef lópínavíri/rítónavíri er bætt við, eða minnka hann ef hætt er að nota lópínavír/rítónavír. Gera skal mælingar á lamótrigíni í plasma áður en notkun lópínavírs/rítónavírs er hafin og í 2 vikur á eftir, til að sjá hvort aðlaga þurfi skammta lamótrigíns (sjá kafla 4.5).

#### Aldraðir (eldri en 65 ára)

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

#### Skert nýrnastarfsemi

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

#### Skert lifrarstarfsemi

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

#### Lyfjagjöf

Til inntöku.

### **4.3 Frábendingar**

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

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Húðútbrot

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

Í rannsóknum þar sem gefnir eru ráðlagðir skammtar af lamótrigíni er tíðni alvarlegra húðútbrotu u.þ.b. 1 af 500 hjá fullorðnum sjúklingum með flogaveiki. Í um það bil helmingi tilvika hefur verið um Stevens-Johnson-heilkenni að ræða (1 af 1.000). Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með 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 sjúkrahúsinnlögn hjá börnum, sé 1 af 300 til 1 af 100.

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

Að auki virðist hættan á útbrotum almennt tengjast sterklega:

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

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

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

Hafi sjúklingur þróað með sér Stevens-Johnson-heilkenni, drep í húðþekju eða lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum, í tengslum við notkun lamótrigíns, má ekki undir neinum kringumstæðum hefja meðferð með lamótrigíni aftur hjá viðkomandi sjúklingi.

Einnig hefur verið greint frá útbrotum sem hluta 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 mengisbólgu án sýkingar (sjá kafla 4.8). Þetta heilkenni getur haft misalvarlegar klínískar afleiðingar og getur, í mjög sjaldgæfum tilvikum, leitt til blóðstorkusóttar og fjöllífærabílnar. Mikilvægt er að gera sér grein fyrir því að fyrstu einkenni um ofnæmi (t.d. hiti, eitlastækkun) geta verið til staðar jafnvel þótt útbrot séu ekki greinileg. Ef slík teikn og einkenni eru til staðar skal meta sjúklinginn án tafar og stöðva meðferð með Lamictal ef ekki er hægt að staðfesta aðrar orsakir fyrir einkenninum.

Mengisbólga án sýkingar gekk í flestum tilvikum til baka þegar notkun lyfsins var hætt en kom upp aftur í nokkrum tilvikum þegar notkun lamótrigíns var hafin á ný. Þegar farið var að nota lyfið á ný komu einkennin fljótt fram aftur og voru oft svæsnari. Ekki skal hefja notkun lamótrigíns á ný hjá sjúklingum sem hafa hætt vegna mengisbólgu án sýkingar í tengslum við fyrri meðferð með lamótrigíni.

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 einkenni um ljósnæmisviðbrögð (svo sem yfirdrifin sólbruna), skal íhuga að hætta meðferð. Ef áframhaldandi meðferð með lamótrigín er álitin klínískt réttlæt看leg 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 blóðstorkun. Einkennin koma yfirleitt fram innan 4 vikna frá upphafi meðferðar. Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti getur verið lífshættulegt.

Upplýsa á sjúklinga um einkenni sem tengjast eitil- og trafrumnageri með rauðkornaáti og ráðleggja þeim að leita til læknis tafarlaust ef þessi einkenni koma fram meðan á meðferð með lamótrigíni standur.

Sjúklinga með þessi teikn og einkenni á að meta tafarlaust með tilliti til eítíl- og trafrumnaðers 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 sjálfsvígshögðun hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með flogaveikilyfjum í tengslum við nokkrar ábendingar. Safngreining á slembuðum rannsóknum á flogaveikilyfjum, í samanburði við lyfleysu, sýndi einnig örlítið aukna hættu á sjálfsvígshugsunum og sjálfsvígshögðun. Ekki er vitað hvað veldur þessari hættu og fyrirbyggjandi upplýsingar útiloka ekki hugsanlega aukna áhættu í tengslum við notkun lamótrigíns.

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

Hjá sjúklingum með geðhvarfasýki geta einkenni þunglyndis versnað og/eða fram komið sjálfsvígshugsanir/-högðun, hvort sem þeir taka lyf, þ.m.t. Lamictal, gegn geðhvarfasýki eða ekki. Því skal fylgjast náið með sjúklingum varðandi klíníska afturför (þ.m.t. framkomu nýrra einkenna) og sjálfsvígshugsanir/-högðun, einkum í upphafi meðferðar eða þegar skammtastærðum er breytt. Ákveðnir sjúklingar, svo sem þeir sem eru með sögu um sjálfsvígshögðun eða sjálfsvígshugsanir, ungir fullorðnir og sjúklingar með verulegar sjálfsvígshugmyndir áður en meðferð er hafin, gætu verið í meiri hættu hvað varðar sjálfsvígshugsanir og sjálfsvígstílaunir og skulu vera undir nánú 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/sjálfsvígshögðun, sérstaklega ef þessi einkenni eru veruleg, koma skyndilega fram eða voru ekki hluti af einkennum sjúklingsins fyrir.

### Hormónagetnaðarvarnarlyf

#### *Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á virkni lamótrigíns*

Samsett meðferð með etínýlestradíóli/levónorgestrelí (30 µg/150 µg) hefur reynst auka úthreinsun lamótrigíns allt að því tvöfalt, sem leiðir til lækkunar á gildum lamótrigíns (sjá kafla 4.5). Lækkun á gildum lamótrigíns hefur tengst skertri flogastjórnun. Eftir skammtaáðlögun þarf í flestum tilvikum hærri viðhaldsskammta af lamótrigíni (allt að því tvöfalt hærri) til að ná hámarkssvörum. Þegar notkun hormónagetnaðarvarnarlyfja er hætt getur úthreinsun lamótrigíns minnkað um helming. Hækkun á þéttni lamótrigíns gæti leitt til skammtaháðra aukaverkana. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til þessa.

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

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

#### *Áhrif lamótrigíns á virkni hormónagetnaðarvarnarlyfja*

Rannsókn á milliverkunum hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum hefur sýnt að þegar lamótrigín er gefið samhliða hormónagetnaðarvarnarvarnarlyfi (samsettri meðferð með etínýlestradíóli/levónorgestrelí) verður væg aukning á úthreinsun levónorgestrels og breytingar á FSH og LH í sermi (sjá kafla 4.5).

Áhrif þessara breytinga á egglos eru ekki þekkt. Hins vegar er ekki hægt að útiloka að þessar breytingar valdi því að virkni getnaðarvarnarinnar sé lakari hjá sumum sjúklingum sem taka hormónagetnaðarvarnarlyf samhliða lamótrigíni. Því skal brýnt fyrir sjúklingum að greina strax frá breytingum sem verða á tíðablæðingum, þ.e. ef fram koma milliblæðingar.

### Díhýdrófólat-redúktasi

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

### Nýrnabilun

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

### Sjúklingar sem taka önnur lyf sem innihalda lamótrigín

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

### Brugata samkvæmt hjartalínuriti og aðrar truflanir á hjartslætti og hjartaleiðni

Greint hefur verið frá sláttargleypjandi ST-T frávikum og dæmigerðu Brugada samkvæmt hjartalínuriti hjá sjúklingum sem fá meðferð með lamótrigíni. Samkvæmt niðurstöðum úr *in vitro* rannsóknum, getur lamótrigín mögulega hægt á sleglaleiðni (breikkað QRS bil) og valdið forstigi hjartsláttartruflana (proarrhythmia) við meðferðarskammta, hjá sjúklingum með hjartasjúkdóm. Lamótrigín 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 lamótrigín hvorki á sleglaleiðni (breikkað QRS bil) né olli lengingu QT bils hjá heilbrigðum einstaklingum í ítarlegri QT rannsókn. Íhuga skal notkun lamótrigíns 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 lamótrigíns er klínískt réttlætanleg hjá þessum sjúklingum skal íhuga að hafa samráð við hjartalækni áður en meðferð með lamótrigíni er hafin.

### Hjálparefni

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

### Þroski barna

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

### Varúðarráðstafanir tengdar flogaveiki

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

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

Kippaflog (myoclonic) gætu versnað með lamótrigíni.

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

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

#### Varúðarráðstafanir tengdar geðhvarfasýki

##### *Börn og unglingar yngri en 18 ára*

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

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Rannsóknir á milliverkunum hafa einungis verið gerðar hjá fullorðnum.

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

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

Yfirlit yfir lyf sem sýnt hefur verið fram á að hafi klínískt mikilvæg áhrif á þéttni lamótrigíns 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 lamótrigíns. 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 lamótrigíns.

Tafla 6: Áhrif lyfja á þéttni lamótrigíns

Lyf sem auka þéttni lamótrigíns	Lyf sem draga úr þéttni lamótrigíns	Lyf sem hafa lítil eða engin áhrif á þéttni lamótrigíns
Valpróat	Atazanavír/rítónavír	Aripiprazól
	Karbamazepín	Búprópíón
	Samsetning etinýlestradíóls/levónorgestrels*	Felbamat
	Lópínavír/rítónavír	Gabapentín
	Fenobarbitón	Lacosamíð
	Fenýtóín	Levetíracetam
	Prímídón	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

#### Milliverkanir við flogaveikilyf

Valpróat, sem hemur glúkúróníðtengingu lamótrigíns, dregur úr umbrotum lamótrigíns og tvöfaldar næstum meðalhelmingunartíma þess. Hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með valpróati, 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 lamótrigíns.

Hjá sjúklingum sem fá samhliðameðferð með fenýtóini, karbamazepíni, fenobarbitóni eða prímídóni, skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

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

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

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

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

Lagt var mat á hugsanlegar milliverkanir milli levetíracetams og lamótrigíns með því að mæla blóðþéttni beggja lyfja meðan á klínískum rannsóknum með lyfleysu stóð.



Niðurstöðurnar benda til þess að lamótrigín hafi ekki áhrif á lyfjahvörf levetíracetams og að levetíracetam hafi ekki áhrif á lyfjahvörf lamótrigíns.

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

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

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

Plasmáþéttni lamótrigíns varð ekki fyrir áhrifum þegar lacosamíð (200m 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 perampanels var rannsökuð hjá sjúklingum með hlutaflog og frumkomin krampaalflog, jók hæsti skammtur perampanels sem var metin (12 mg/dag) úthreinsun lamótrigíns um minna en 10%.

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

#### Milliverkanir við önnur geðlyf

Hjá 20 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem fengu 2 g af vatnsfríu litúmglykónati, tvisvar á dag í sex daga, breyttust lyfjahvörf litúms ekki við samhliðagjöf 100 mg/dag af lamótrigíni.

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

Í rannsókn hjá fullorðnum, heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkuðu 15 mg af ólanzapíni AUC fyrir lamótrigín að meðaltali um 24% og  $C_{max}$  um 20%. 200 mg af lamótrigíni höfðu ekki áhrif á lyfjahvörf ólanzapíns.

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

Í rannsókn meðal 18 fullorðinna sjúklinga með geðhvarfasýki I, sem fengu viðhaldsmeðferð með lamótrigíni (100-400 mg/dag), voru ariprazólskammtar auknir frá 10 mg/dag í markskammtinn, 30 mg/dag, á 7 daga tímabili og haldið áfram einu sinni á dag í 7 daga til viðbótar. Að meðaltali varð u.þ.b. 10% minnkun á  $C_{max}$  og AUC fyrir lamótrigín.

Rannsóknir *in vitro* bentu til þess að myndun meginumbrotsefnis lamótrigíns, 2-N-glykúróníðs, var lítillega hömluð þegar amitriptýlín, búprópíón, klónazepam, halóperídól eða lórazepam voru höfð með. Þessar rannsóknir bentu einnig til þess að ólíklegt væri að klózapín, flúoxetín, fenelzín, risperidón, sertralín og trazódón hefðu hamlandi áhrif á umbrot lamótrigíns.

Að auki bentu rannsóknir á umbrotum búfúralóls, með notkun lifrarmíkrósóma úr mönnum, til þess að lamótrigín drægi ekki úr úthreinsun lyfja sem umbrotna aðallega fyrir tilstilli CYP2D6.

## Milliverkanir við hormónagetnaðarvarnarlyf

### *Áhrif hormónagetnaðarvarnarlyfja á lyfjahvörf lamótrigíns*

Í rannsókn meðal 16 kvensjálfbodaliða ollu 30 míkróg etínýlestradíól/150 míkróg levónorgestrel, í samsettum getnaðarvarnartöflum til inntöku, u.þ.b. tvöföldun á úthreinsun lamótrigíns eftir inntöku, sem leiddi að meðaltali til 52% minnkunar á AUC og 39% lækkunar á  $C_{max}$  fyrir lamótrigín.

Þéttni lamótrigíns í sermi hækkaði yfir vikutímabil af óvirkri meðferð (þ.m.t. pillufrí vika).

Í lok vikunnar sem meðferðarhléið stóð yfir var þéttin áður en skammtur var tekinn, að meðaltali tvöfalt hærri en þegar um samhliðameðferð var að ræða (sjá kafla 4.4).

Ekki á að þurfa neina breytingu á leiðbeiningum um ráðlagða skammtaaukningu fyrir lamótrigín vegna notkunar hormónagetnaðarvarnarlyfja eingöngu, en í flestum tilvikum mun þurfa að hækka eða lækka viðhaldsskammta lamótrigíns þegar byrjað eða hætt er að nota hormónagetnaðarvarnarlyf (sjá kafla 4.2).

### *Áhrif lamótrigíns á lyfjahvörf hormónagetnaðarvarnarlyfja*

Í rannsókn meðal 16 kvensjálfbodaliða hafði 300 mg skammtur af lamótrigíni við jafnvægi engin áhrif á lyfjahvörf etínýlestradíólþáttarins í samsettri getnaðarvarnarpillu til inntöku.

Væg aukning greindist á úthreinsun levónorgestrelþáttarins, sem leiddi að meðaltali til 19% minnkunar á AUC og 12% lækkunar á  $C_{max}$  fyrir levónorgestrel. Mælingar á FSH, LH og estradíóli í sermi meðan á rannsókninni stóð, gáfu til kynna að hömlun á hormónastarfsemi í eggjastokkum hjá sumum konum var eitthvað lakari, þó að mælingar á prógesteróni í sermi sýndu engar hormónatengdar vísbendingar um egglos hjá neinni þessara 16 kvenna. Áhrif þessarar vægu aukningar á úthreinsun levónorgestrels og breytinganna á FSH og LH í sermi á egglos eru óþekkt (sjá kafla 4.4).

Áhrif annarra skammta en 300 mg/dag af lamótrigíni hafa ekki verið rannsökuð og rannsóknir á öðrum hormónameðferðum fyrir konur hafa ekki verið gerðar.

## Milliverkanir við önnur lyf

Í rannsókn meðal 10 karlsjálfbodaliða jók rífampisín úthreinsun lamótrigíns og stytti helmingunartíma lamótrigíns, vegna virkjunar á lifrarendímum sem sjá um í glúkúróníðtengingu lamótrigíns.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með rífampisíni samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

Í rannsókn meðal heilbrigðra sjálfbodaliða u.þ.b. helmingaði lópínavír/rítónavír plasmabéttni lamótrigíns, líklega með því að virkja glúkúróníðtengingu.

Hjá sjúklingum sem fá meðferð með lópínavíri/rítónavíri samhliða skal fylgja viðeigandi meðferðaráætlun (sjá kafla 4.2).

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

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

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

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

## 4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

### Áhætta tengd flogaveiklyfjum almennt

Konum á barneignaraldri skal veita sérfræðiráðgjöf. Þegar kona ráðgerir að verða barnshafandi skal endurskoða flogaveikimeðferðina. Hjá konum í meðferð við flogaveiki skal forðast að hætta skyndilega flogaveikimeðferð vegna þess að það getur leitt til gegnumbrotsfloga, sem getur haft alvarlegar afleiðingar fyrir móður og hið ófædda barn. Velja skal einlyfjameðferð þegar það er mögulegt vegna þess að 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 lamótrigíni

#### *Meðganga*

Viðamiklar upplýsingar um barnshafandi konur sem útsettar voru fyrir lamótrigíni einu sér á fyrsta þriðjungi meðgöngu (fleiri en 8.700) benda ekki til markverðrar aukningar í hættu á alvarlegum vansköpunum, þ.m.t. skarði í munni. Dýrarannsóknir hafa sýnt eitrunaráhrif á fósturþroska (sjá kafla 5.3).

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

Lamótrigín hefur væg hamlandi áhrif á tvíhýdrófólínsýru-redúktasa og gæti því fræðilega leitt til aukinnar hættu á fósturskaða með því að lækka gildi fólínsýru. Íhuga má inntöku fólínsýru þegar meðganga er fyrirhuguð og snemma á meðgöngu.

Lífeðlisfræðilegar breytingar á meðgöngu geta haft áhrif á gildi lamótrigíns og/eða lækningalega verkun þess. Skráð eru tilvik þar sem gildi lamótrigíns í blóðvökva hafa lækkað á meðgöngu, sem gæti valdið skertri stjórn á flogum. Eftir fæðingu geta lamotrigingildi hækkað hratt með hættu á shammtaháðum aukaverkunum. Því skal fylgjast með þéttni lamótrigíns í sermi fyrir meðgöngu, meðan á meðgöngu stendur og eftir að henni lýkur, sem og stuttu eftir fæðingu.

Ef nauðsynlegt er skal aðlaga skammtinn til að viðhalda sömu gildum á lamótrigíni 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 lamótrigín berst í brjóstamjólki í mjög breytilegu magni, sem veldur því að heildargildi hjá ungbörnum getur orðið allt að 50% af gildum hjá móður.

Hjá sumum börnum á brjósti getur sermisþéttni lamótrigíns því náð því marki að lyfjafræðilegra áhrifa gæti.

Vega skal væntanlegt gagn af brjóstagjöf á móti hugsanlegri hættu á aukaverkunum hjá barninu. Ef kona ákveður á hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lamótrigíni stendur skal fylgjast með barninu m.t.t. aukaverkana, eins og slævingu, útbrotum og lítilli þyngdaraukningu.

#### *Frjósemi*

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

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Vegna þess að svörun við öllum flogaveikilyfjum er einstaklingsbundin eiga sjúklingar sem taka Lamictal við flogaveiki að ráðfæra sig við lækni um sérstök atriði varðandi akstur og flogaveiki.

Engar rannsóknir varðandi áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla hafa verið gerðar. Tvær rannsóknir meðal sjálfboðaliða hafa sýnt að áhrif lamótrigíns á samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, augnhreyfingar, líkamsstjórn sem og einstaklingsbundin slævandi áhrif voru ekki frábrugðin þeim sem fram komu með lyfleysu. Í klínískum rannsóknum á lamótrigíni hafa aukaverkanir á taugakerfi, svo sem sundl og tvísýni verið skráðar. Því eiga sjúklingar að athuga hvaða áhrif meðferð með Lamictal 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 neðan. 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. Vegna þess að 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 ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ); koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ); tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum).

Líffæraflokkur	Aukaverkun	Tíðni
Blóð og eitlar	Breytingar á blóðmynd <sup>1</sup> m.a. kyrningafæð, hvítkornafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð, blóðfrumnafæð, vanmyndunarblóðleysi, kyrningahrap	Koma örsjaldan fyrir
	Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (sjá kafla 4.4)	Koma örsjaldan fyrir
	Eitlastækkun <sup>1</sup>	Ekki þekkt
Ónæmiskerfi	Ofnæmisheilkenni <sup>2</sup>	Koma örsjaldan fyrir
	Gammaglóbúlínlækkun	Tíðni ekki þekkt
Geðræn vandamál	Árasargirni, pirringur	Algengar
	Rugl, ofskynjanir, vöðvakippir	Koma örsjaldan fyrir
	Martraðir	Ekki þekkt
Taugakerfi	Höfuðverkur <sup>†§</sup>	Mjög algengar
	Svefnhöfgi <sup>†§</sup> , sundl <sup>†§</sup> , skjálfti <sup>†</sup> , svefnleysi <sup>†</sup> , óróleiki <sup>§</sup>	Algengar
	Ósamhæfni í hreyfingum <sup>†</sup>	Sjaldgæfar
	Augntin <sup>†</sup> , mengisbólga án sýkingar (sjá kafla 4.4)	Mjög sjaldgæfar
	Ójafnvægi, hreyfitruflanir, versnun Parkinsons-sjúkdóms <sup>3</sup> , utanstrýtueinkenni, fettubrettusýki <sup>†</sup> , aukin tíðni floga	Koma örsjaldan fyrir
Augu	Tvísýni <sup>†</sup> , þokusýn <sup>†</sup>	Sjaldgæfar
	Tárubólga	Mjög sjaldgæfar
Meltingarfæri	Ógleði <sup>†</sup> , uppköst <sup>†</sup> , niðurgangur <sup>†</sup> , munnþurrkur <sup>§</sup>	Algengar
Lifur og gall	lifrabíln, skert lifrarstarfsemi <sup>4</sup> , hækkun gildi í lifrarprófum	Koma örsjaldan fyrir
Húð og undihúð	Húðútbrot <sup>5†§</sup>	Mjög algengar
	Hármissir, ljósnæmisviðbrögð	Sjaldgæfar
	Stevens–Johnson-heilkenni <sup>§</sup>	Mjög sjaldgæfar
	Eitrunardreplos húðþekju (toxic epidermal necrolysis)	Koma örsjaldan fyrir
	Lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum <sup>2</sup>	Koma örsjaldan fyrir
Stoðkerfi og bandvefur	Liðverkir <sup>§</sup>	Algengar
	Viðbrögð sem líkjast rauðum úlfum	Koma örsjaldan fyrir
Nýru og þvagsfæri	Millivefsnýrnabólga og millivefsnýrnabólga ásamt heilkenni æðahjúpsbólgu	Ekki þekkt
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þreyta <sup>†</sup> , verkir <sup>§</sup> , bakverkur <sup>§</sup>	Algengar

## Lýsing á völdum aukaverkunum

<sup>1</sup> Breytingar á blóðmynd og eitlastækkun gætu hugsanlega tengst lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (DRESS) / ofnæmisheilkenni (sjá Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun og Ónæmiskerfi).

<sup>2</sup> Einnig hefur verið greint frá útbrotum sem hluta af þessu heilkenni, einnig þekkt sem DRESS. Þetta ástand kemur fram með mismunandi almennum einkennum eins og hita, eitlastækkunum, andlitsbjúgi, breyttri blóðmynd og lifrar- og nýrnatruflunum. 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, eitlastækkunir) 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 Lamictal ef ekki er hægt að staðfesta aðrar orsakir fyrir einkennunum (sjá kafla 4.4).

<sup>3</sup> Þessar aukaverkanir hafa verið tilkynntar við aðra klíníska notkun. Greint hefur verið frá því að lamótrigín geti valdið versnun Parkinsonseinkenna hjá sjúklingum með Parkinsons-sjúkdóm og í einstökum tilvikum hafa utanstrýtueinkennum og fettubrettusýki verið skráð hjá sjúklingum sem ekki hafa verið með þessi einkennum áður.

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

<sup>5</sup> Í klínískum rannsóknum hjá fullorðnum komu húðútbrot fyrir hjá 8-12% sjúklinga sem tóku lamótrigín og hjá 5-6% sjúklinga sem tóku lyfleysu. Húðútbrotin urðu til þess að lamótrigínmeðferð var hætt hjá 2% sjúklinga. Útbrotin, sem venjulega eru dröfnuörðuútbrot, koma yfirleitt fram innan 8 vikna frá upphafi meðferðar og hverfa þegar notkun Lamictal er hætt (sjá kafla 4.4).

Greint hefur verið frá alvarlegum húðútbrotum, sem hugsanlega geta verið lífshættuleg, þ. á m. Stevens-Johnson-heilkenni og drepi í húðþekju (Lyell's-heilkenni) og lyfjaútbrotum með eosíníklafjöld og altækum einkennum (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Þó að flestir nái sér þegar lamótrigínmeðferð er hætt, er um mikla örmyndun að ræða hjá sumum og í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa orðið dauðsföll (sjá kafla 4.4).

Almennt virðist hættan á útbrotum sterklega tengjast:

- stórum upphafsskömmum og hraðari hækkun skammta en ráðlagt er í lamótrigínmeðferð (sjá kafla 4.2)
- samhliðanotkun valpróats (sjá kafla 4.2).

Greint hefur verið frá minni beinþéttni, beinrýrð, beinþynningu og beinbrotum, hjá sjúklingum í langtímameðferð með lamótrigíni. Ekki er enn ljóst hvernig lamótrigín hefur áhrif á umbrotsferla í beinum.

### 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](http://www.lyfjastofnun.is).

## **4.9 Ofskömmun**

### Einkenni

Greint hefur verið frá bráðri inntöku skammta sem hafa verið meira en 10 til 20 sinnum hærra en hæstu ráðlagðir skammtar, sem í sumum tilfellum hefur leitt til dauða. Ofskömmun hefur valdið einkennum

eins og augntini, ósamhæfni í hreyfingum, skertri meðvitund, flogakrömpum og dáí. Einnig hafa komið fram innansleglarof (breikkað QRS) og lenging QT bils við ofskömmtn. Innansleglarof sem varir lengur í 100 msek gæti tengst alvarlegri eitrun.

### Meðferð

Eigi ofskömmtn 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). Engin reynsla er af blóðskilun sem meðferð við ofskömmtn. Hjá sex sjálfboðaliðum með nýrnabilun voru 20% lamótrigíns fjarlægð úr líkamanum meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð (sjá kafla 5.2).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

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

#### Verkunarháttur

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

Aftur á móti hefur verkunarhátturinn sem stuðlar að lækningalegri verkun lamótrigíns við 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 lamótrigíni hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ekki frábrugðnar þeim sem fengust með lyfleysu, á meðan bæði 1.000 mg af fenýtóini og 10 mg af díazepamí skertu marktækt samhæfingu fínhreyfinga og sjónar, trufluðu augnhreyfingar, ollu riðu og einstaklingsbundnum slævandi áhrifum.

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

#### *Rannsókn á verkun lamótrigíns á hjartaleiðni*

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

#### Verkun og öryggi

##### *Fyrirbyggjandi gegn geðhvarfalotum hjá sjúklingum með geðhvarfasýki*

Virgni lamótrigíns 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 lítúmsamanburð, þar sem slembiraðað var á tiltekinn skammt til að meta langtímaáhrif við að fyrirbyggja afturför og endurkomu þunglyndis og/eða geðhæðar hjá sjúklingum með geðhvarfasýki I sem höfðu nýlega gengið í gegnum alvarlega þunglyndislotu eða þar sem hún var yfirstandandi.

Þegar jafnvægi var náð með lamótrigíni einu sér eða sem viðbótarmeðferð var sjúklingum raðað af handahófi í einn af fimm meðferðarhópum: lamótrigín (50, 200, 400 mg/dag), lítúm (sermisgildi 0,8 til 1,1 mmól/l) eða lyfleysa, 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 lamótrigíni (100 til 400 mg/dag) og ná til sjúklinga með geðhvarfasýki I, sem höfðu nýlega gengið í gegnum geðhæðarlotu eða hún var yfirstandandi. Niðurstöðurnar eru sýndar í töflu 7.

Tafla 7: Samantekt á niðurstöðum frá rannsóknum þar sem skoðuð var virkni lamótrigíns 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 geðhæðarlota		
	Lamótrigín	Lítúm	Lyfleysa	Lamótrigín	Lítúm	Lyfleysa
Engin inngríp	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-gildi Log rank próf	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Án þunglyndis	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-gildi Log rank próf	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Án geðhæðar	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-gildi Log rank próf	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

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

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

## Börn

### *Börn á aldrinum 1 til 24 mánaða*

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

Meðferð var hafin hjá 177 einstaklingum miðað við sambærilega skammtaaukningaráætlun og notuð er hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára. Lamótrigín 2 mg töflur eru lægsti fáanlegi 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 þéttinn 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% lækkun á tíðni floga) var



slembiraðað á lyfleysu eða áframhaldandi meðferð með lamótrigíni. Meðferðin brást hjá 84% einstaklinga (16/19 einstaklingum) í lyfleysuhópnum og 58% (11/19 einstaklingum) í lamótrigínhópnum. Munurinn var ekki tölfræðilega marktækur: 26,3%, 95% öryggismörk -2,6% <math>\diamond</math> 50,2%,  $p=0,07$ .

Samtals 256 einstaklingar á aldrinum 1 til 24 mánaða hafa fengið lamótrigíní skömmtum frá 1 til 15 mg/kg/dag í allt að 72 vikur. Öryggi lamótrigíns hjá börnum á aldrinum 1 mánaða til 2 ára var svipað og hjá eldri börnum nema að klínísk marktæk versnun á flogum ( $\geq 50\%$ ) 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-Gastaut-heilkenni.

#### *Fyrirbyggjandi gegn geðhvarfalotum hjá börnum (10-12 ára) og unglíngum (13-17 ára)*

Fjölsetra tvíblind slembiröðuð fráhvarfsrannsókn með lyfleysu og samanburðarhópi var gerð til að meta verkun og öryggi lamótrigíns tafnlausa losun (IR) sem viðbótarviðhaldsmeðferð til að seinka geðhvarfalotum hjá börnum og unglíngum (10-17 ára), af báðum kynjum, sem greind höfðu verið með geðhvarfasjúkdóm I og sem höfðu fengið aftur geðhvörf eða batnað meðan á meðferð með lamótrigíni stóð samhliða meðferð með geðrofslyfjum eða öðrum geðlyfjum. Niðurstöður úr greiningu aðalendapunkts um verkun (tími fram að geðrofi - TOBE) sýndu ekki tölfræðilega marktækni ( $p=0,0717$ ) og því var ekki sýnt fram á verkun. Auk þess leiddu niðurstöður á öryggi í ljós aukna tíðni tilkynninga um sjálfsvígshæðun hjá sjúklingum sem fengu meðferð með lamótrigíni; 5% (4 sjúklingar) í lamótrigín hópnum samanborið við 0 í lyfleysuhópnum (sjá kafla 4.2).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

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

### Dreifing

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

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

### Umbrot

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

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

Samt sem áður er ekkert sem gefur til kynna að lamótrigín hafi áhrif á lyfjahvörf annarra flogaveikilyfja og niðurstöður benda til þess að ólíklegt sé að milliverkanir verði milli lamótrigíns og lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli cýtókrom P<sub>450</sub>-ensíma.

## Brotthvarf

Meðalúthreinsun við jafnvægi hjá heilbrigðum einstaklingum er u.þ.b. 30 ml/mín.

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

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

## Línulegt samband

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

## Sérstakir sjúklingahópar

### *Börn*

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

### *Ungbörn á aldrinum 2 til 26 mánaða*

Hjá 143 börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða, sem vógu 3 til 16 kg og fengu til inntöku sambærilega skammta á hvert kg líkamsþunga og börn eldri í 2 ára, var úthreinsun minni en hjá eldri börnum. Meðalhelmingunartíminn var áætlaður 23 klukkustundir hjá ungbörnum yngri en 26 mánaða í meðferð með ensím-virkjandi lyfjum, 136 klukkustundir við gjöf samhliða valpróati og 3 klukkustundir hjá einstaklingum sem ekki fengu lyf sem virkja/hamla ensímum. Verulegur munur milli einstaklinga var á úthreinsun eftir inntöku hjá börnum á aldrinum 2 til 26 mánaða (47%). Áætluð gildi 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 lamótrigíns að það hefði klíníska þýðingu. Eftir staka skammta minnkaði úthreinsun um 12%, úr 35 ml/mín. við 20 ára aldur í 31 ml/mín. við 70 ára aldur. Minnkunin eftir 48 vikna meðferð var 10%, úr 41 í 37 ml/mín. milli ungra og aldraðra. Að auki voru lyfjahvörf lamótrigíns skoðuð hjá 12 heilbrigðum öldruðum einstaklingum eftir stakan 150 mg skammt. Meðalúthreinsun hjá öldruðum (0,39 ml/mín./kg) er innan marka meðalgilda fyrir úthreinsun (0,31 til 0,65 ml/mín./kg) í 9 rannsóknum sem gerðar voru á ungum fullorðnum einstaklingum eftir staka skammta á bilinu 30 til 450 mg.

### *Skert nýrnastarfsemi*

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

### *Skert lifrarstarfsemi*

Rannsókn á lyfjahvörfum eftir stakan skammt var gerð hjá 24 einstaklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi og 12 heilbrigðum einstaklingum til samanburðar.

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

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

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

Í rannsóknum á eitrunaráhrifum 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 klíníska notkun.

Vegna þess að ekki var hægt að prófa hærri skammta hjá dýrum vegna mikilla eitrunaráhrifa á móður, hafa vanskapandi áhrif lamótrigíns ekki verið rannsökuð við hærri skammta en þá sem samsvara þeim sem menn eru útsettir fyrir við klíníska notkun.

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

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

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

Lamótrigín olli skammtaháðri hömlun á endastráumi hERG-ganga (hERG channel tail current) í nýrnafrumum úr fósturvísnum manna. IC<sub>50</sub> var u.þ.b. nífalt hærri en hæsta þéttin sem ekki hafði lækningalega verkun. Lamótrigín olli ekki lengingu á QT-bili hjá dýrum við útsetningu allt að u.þ.b. tvöfaldr hæstu þéttni sem ekki hafði lækningalega verkun.

Í klínískri rannsókn sáust engin klínískt marktæk áhrif af völdum lamótrigíns á QT-bil hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum (sjá kafla 5.1).

*In vitro* rannsóknir sýna að við meðferðarþéttni hefur lamótrigín 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 lamótrigín 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 lamótrigín samt sem áður hægt á leiðni í sleglum (breikkað QRS-bil) og valdið forstigi hjartsláttartruflana (sjá kafla 4.4).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR S**

### **6.1 Hjálparefni**

2, 5, 25, 50, 100 og 200 mg tuggu-/dreifitöflur:

Kalsíumkarbónat

Hýdroxýprópýlsellulósi með lágt sethlutfall

Álmagnesíumsílikat

Natríumsterkjuglýkólat (gerð A)

Póvídón K30

Sakkarínnatríum

Magnesíumsterat

Sólberjabragðefni.

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

Þynnupakkning

5, 25, 50, 100 og 200 mg tuggu-/dreifitöflur:

3 ár.

Glas

5 mg tuggu-/dreifitöflur:

3 ár.

2 mg tuggu-/dreifitöflur:

2 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

2 mg tuggu-/dreifitöflur:

HDPE-glös með barnaöryggis-/innsigliðu loki.

Pakkningar með 30 tuggu-/dreifitöflum.

5 mg tuggu-/dreifitöflur:

PVC/PVdC/ál-þynnupakkning.

Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 42, 50 eða 56 tuggu-/dreifitöflum.

5 mg tuggu-/dreifitöflur:  
HDPE-glös með barnaöryggis-/innsigliðu loki.

Pakkningar með 14, 28, 30, 42, 56 eða 60 tuggu-/dreifitöflum.

25 mg tuggu-/dreifitöflur:  
PVC/PVdC/álþynna eða PVC/PVdC barnaöryggisþynna úr áli eða pappír.

Pakkningar með 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 eða 60 tuggu-/dreifitöflum.

50 mg tuggu-/dreifitöflur:  
PVC/PVdC/álþynna eða PVC/PVdC barnaöryggisþynna úr áli eða pappír.

Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eða 200 tuggu-/dreifitöflum.

100 mg tuggu-/dreifitöflur:  
PVC/PVdC/álþynna eða PVC/PVdC barnaöryggisþynna úr áli eða pappír.

Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196, eða 200 tuggu-/dreifitöflum.

200 mg tuggu-/dreifitöflur:  
PVC/PVdC/álþynna eða PVC/PVdC barnaöryggisþynna úr áli eða pappír.

Pakkningar með 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 eða 200 tuggu-/dreifitöflum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Engin sérstök fyrirmæli um förgun.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

GlaxoSmithKline Pharma A/S  
Delta Park 37  
2665 Vallensbæk Strand  
Danmörk

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

2 mg: IS/1/08/112/01  
5 mg: MTnr 940289 (IS)  
25 mg: MTnr 940290 (IS)  
50 mg: MTnr 960234 (IS)  
100 mg: MTnr 940291 (IS)  
200 mg: MTnr 960235 (IS)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS /ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis:  
5 mg, 25 mg og 100 mg: 1. janúar 1996.  
50 mg og 200 mg: 1. febrúar 1999.

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí 2009.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

29. mars 2022.