

24. april 2025

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Lanotok, tabletter (2care4)**

1. **D.SP.NR.**

 25536

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

 Lanotok

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 Lanotok 100 mg tabletter

Hver tablet indeholder 100 mg lamotrigin

Hjælpestoffer som behandleren skal være opmærksom på:

Lactose: 76 mg

Sunset Yellow: 0,2 mg

Lanotok 200 mg tabletter

Hver tablet indeholder 200 mg lamotrigin

Hjælpestof som behandleren skal være opmærksom på:

Lactose: 152 mg

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter. (2care4)

Lanotok 100 mg

Tabletten kan deles i to lige store doser.

Lanotok 200 mg

Delekærven er der, for at tabletten kan deles, så den er nemmere at sluge, ikke for at kunne dosere to halve tabletter.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
	1. **Terapeutiske indikationer**

Epilepsi

*Voksne og unge i alderen 13 år og derover*

* Monoterapi eller tillægsbehandling af epilepsi med partielle og generaliserede anfald, herunder tonisk-kloniske anfald.
* Anfald associeret med Lennox-Gastaut-syndrom. Lanotok gives som tillægsbehandling, men kan være den første antiepileptika til at starte med ved Lennox-Gastaut syndrom.

*Børn og unge i alderen 2-12 år*

* Tillægsbehandling af epilepsi med partielle og generaliserede anfald, herunder tonisk-kloniske anfald og anfald associeret med Lennox-Gastaut-syndrom.
* Monoterapi ved typiske absencer.

Bipolar sygdom

*Voksne i alderen 18 år og derover*

* Forebyggelse af depressive episoder hos patienter med bipolar sygdom af type I, der primært oplever depressive episoder (se pkt. 5.1).

Lanotok er ikke indiceret til akut behandling af maniske eller depressive episoder.

* 1. **Dosering og administration**

Styrelsen gør opmærksom på, at ikke alle godkendte doseringsmuligheder/ anvendelsesmuligheder kan følges med dette præparat, hvorfor indlægssedlen bør informere brugeren om dette.

Dosering

Lanotok 25 mg tabletter

Lanotok tabletter bør synkes hele. Hvis det er nødvendigt at dele tabletterne (for at tage en halv dosis eller for at lette indtagelsen), skal de halve tabletter også synkes hele og må ikke tygges eller knuses. Brug en tabletdeler for at halvere tabletterne. Alternativt kan delekærven vendes opad, og tabletten kan deles ved trykke delekærven nedad og væk fra delekærven med begge tommelfingre og pegefingre (figur A), således at tabletten deler sig ved delekærven. Hold ikke i tablettens yderkant på begge sider af delekærven (figur B), når den deles, fordi dette kan medføre at den smuldrer.

 ** **

Lanotok 50 mg tabletter

Lanotok tabletter bør synkes hele og må ikke tygges eller knuses.

Lanotok 100 mg tabletter

Lanotok tabletter bør synkes hele. Hvis det er nødvendigt at dele tabletterne (for at tage en halv dosis eller for at lette indtagelsen), skal de halve tabletter også synkes hele og må ikke tygges eller knuses. Brug en tabletdeler for at halvere tabletterne. Alternativt kan delekærven vendes opad, og tabletten kan deles ved trykke delekærven nedad og væk fra delekærven med begge tommelfingre og pegefingre (figur A), således at tabletten deler sig ved delekærven. Hold ikke i tablettens yderkant på begge sider af delekærven (figur B), når den deles, fordi dette kan medføre at den smuldrer.

 ** **

Lanotok 200 mg tabletter

Lanotok tabletter bør synkes hele. Hvis det er nødvendigt at dele tabletterne (for at lette indtagelsen), skal de halve tabletter også synkes hele og må ikke tygges eller knuses. Brug en tabletdeler for at halvere tabletterne. Alternativt kan delekærven vendes opad, og tabletten kan deles ved trykke delekærven nedad og væk fra delekærven med begge tommelfingre og pegefingre (figur A), således at tabletten deler sig ved delekærven. Hold ikke i tablettens yderkant på begge sider af delekærven (figur B), når den deles, fordi dette kan medføre at den smuldrer.

 ** **

Hvis den beregnede dosis lamotrigin (f.eks. til behandling af børn med epilepsi eller patienter med nedsat leverfunktion) ikke svarer til et helt antal tabletter, skal den anvendte dosis svare til det laveste antal hele tabletter.

For doser som ikke kan realiseres / praktisk med dette lægemiddel, er andre styrker af dette lægemiddel eller andre farmaceutiske former og produkter til rådighed.

Genstart af behandling

Når behandlingen med Lanotok genstartes hos patienter, hvor behandlingen er seponeret uanset årsag, skal den ordinerende læge vurdere behovet for at optrappe dosis til vedligeholdelsesdosis, da risikoen for alvorligt udslæt er forbundet med høje initialdoser og overskridelse af den anbefalede dosisøgning af lamotrigin (se pkt. 4.4). Jo længere tid der er gået siden den foregående dosis, jo stærkere skal det overvejes at optrappe dosis til vedligeholdelsesdosis. Hvis der er gået mere end fem halveringstider (se pkt. 5.2) siden seponeringen af lamotrigin, skal dosis af Lanotok normalt øges til vedligeholdelsesdosis i henhold til den relevante optrapningsplan.

Det frarådes at genstarte behandlingen med Lanotok hos patienter, som er ophørt på grund af udslæt, der er forbundet med tidligere behandling med lamotrigin, medmindre den mulige fordel klart opvejer risikoen.

Epilepsi

Den anbefalede dosisøgning og de anbefalede vedligeholdelsesdoser til voksne og unge i alderen 13 år og derover (tabel 1) og til børn i alderen 2-12 år (tabel 2) er angivet nedenfor. På grund af risikoen for udslæt må initialdosen og den efterfølgende dosisøgning ikke overskrides (se pkt. 4.4).

Når samtidige antiepileptika seponeres, eller der føjes andre antiepileptika/lægemidler til behandlingsregimer med lamotrigin, skal der tages højde for den effekt, som dette kan have på lamotrigins farmakokinetik (se pkt. 4.5).

*Tabel 1: Voksne og unge i alderen 13 år og derover – anbefalet behandlingsregime ved epilepsi*

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Behandlingsregime* | *Uge 1 + 2* | *Uge 3 + 4* | *Normal vedligeholdelsesdosis* |
| **Monoterapi:**  | 25 mg/dag (én gang dagligt)  | 50 mg/dag (én gang dagligt)  | 100-200 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser)For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 50-100 mg hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået Nogle patienter har haft behov for 500 mg/dag for at opnå den ønskede respons  |
| **Tillægsbehandling** **MED valproat** (hæmmer glukuronidering af lamotrigin – se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal kombineres med valproat, uanset om der administreres andre lægemidler samtidigt  | 12,5 mg/dag (administreret som 25 mg hver anden dag)  | 25 mg/dag (én gang dagligt)  | 100-200 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser) For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 25-50 mg hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået  |
| **Tillægsbehandling** **UDEN** **valproat og MED induktorer af lamotrigin-glukuronidering** (se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal ikke kombineres med valproat, men med: phenytoin carbamazepin phenobarbital primidon rifampicin lopinavir/ritonavir  | 50 mg/dag (én gang dagligt)  | 100 mg/dag (fordelt på to doser)  | 200-400 mg/dag (fordelt på to doser) For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 100 mg hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået Nogle patienter har haft behov for 700 mg/dag for at opnå den ønskede respons  |
| **Tillægsbehandling UDEN valproat og UDEN induktorer af lamotrigin-glukuronidering** (se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal kombineres med andre lægemidler, der ikke signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin  | 25 mg/dag (én gang dagligt)  | 50 mg/dag (én gang dagligt)  | 100-200 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser) For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 50-100 mg hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået  |
| Hos patienter, der tager lægemidler, hvor den farmakokinetiske interaktion med lamotrigin ikke kendes på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.5), skal der anvendes det behandlingsregime, som anbefales for lamotrigin i kombination med valproat.  |

*Tabel 2: Børn og unge i alderen 2-12 år – anbefalet behandlingsregime ved epilepsi (samlet daglig dosis i mg/kg legemsvægt/dag)\*\**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| *Behandlingsregime* | *Uge 1 + 2* | *Uge 3 + 4* | *Normal vedligeholdelsesdosis* |
| **Monoterapi ved typiske****absencer:** | 0,3 mg/kg/dag(én gang dagligteller fordelt påto doser) | 0,6 mg/kg/dag(én gangdagligt ellerfordelt på todoser) | 1-15 mg/kg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser)For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 0,6 mg/kg/dag hver eller hver anden uge,indtil den optimale respons er opnået, med en maksimal vedligeholdelsesdosis på 200 mg/dag |
| **Tillægsbehandling MED valproat** (hæmmerglukuronideringaflamotrigin – se pkt. 4.5): |
| Dette dosisregime skal kombineres med valproat, uanset om der administreres andre lægemidler samtidigt | 0,15 mg/kg/dag\*(én gang dagligt) | 0,3 mg/kg/dag(én gangdagligt) | 1-5 mg/kg/dag(én gang dagligt eller fordelt på to doser)For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 0,3 mg/kg/dag hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået, og vedligeholdelsesdosis må maksimalt være 200 mg/dag |
| **Tillægsbehandling UDEN valproat og MED induktorer af lamotrigin-glukuronidering** (se pkt. 4.5): |
| Dette dosisregime skal ikke kombineres med valproat, men med:phenytoincarbamazepinphenobarbitalprimidonrifampicinlopinavir/ritonavir | 0,6 mg/kg/dag(fordelt på todoser) | 1,2 mg/kg/dag(fordelt på todoser) | 5-15 mg/kg/dag(én gang dagligt eller fordelt på to doser)For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 1,2 mg/kg/dag hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået, og vedligeholdelsesdosis må maksimalt være 400 mg/dag |
| **Tillægsbehandling** **UDEN** **valproat og UDEN induktorer** **af lamotrigin-glukuronidering** (se pkt. 4.5): |
| Dette dosisregime skal kombineres med andre lægemidler, der ikke signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin | 0,3 mg/kg/dag(én gang dagligteller fordelt påto doser) | 0,6 mg/kg/dag(én gangdagligt ellerfordelt på todoser) | 1-10 mg/kg/dag(én gang dagligt eller fordelt på to doser)For at nå vedligeholdelsesdosis må doserne maksimalt øges med 0,6 mg/kg/dag hver eller hver anden uge, indtil den optimale respons er opnået, og vedligeholdelsesdosis må maksimalt være 200 mg/dag |
| Hos patienter, der tager lægemidler, hvor den farmakokinetiske interaktion med lamotrigin ikke kendes på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.5), skal der anvendes det behandlingsregime, som anbefales for lamotrigin i kombination med valproat |
| \* BEMÆRK: Den anbefalede dosering tidsplan for børn kan ikke nås med den nuværende styrke af tabletterne. |

\*\* Hvis den beregnede dosis af lamotrigin ikke kan opnås med hele tabletter, skal dosis rundes ned til nærmeste hele tablet.

For at sikre opretholdelsen af en terapeutisk dosis skal barnets vægt monitoreres, og dosis revurderes i takt med vægtændringerne. Børn i alderen 2-6 år vil sandsynligvis have behov for en vedligeholdelsesdosis i den øvre ende af det anbefalede interval.

Hvis der opnås kontrol med epilepsien med en tillægsbehandling, kan samtidige antiepileptika seponeres, og patienterne kan fortsætte med monoterapi med Lanotok.

*Børn under 2 år*

Der er begrænsede data på lamotrigins effekt og sikkerhed for tillægsbehandling af partielle anfald hos børn i alderen 1 måned til 2 år (se pkt. 4.4). Der findes ingen data om børn under 1 måned. Lanotok bør derfor ikke anvendes til børn under 2 år. Hvis det, på baggrund af klinisk behov, alligevel besluttes at behandle, se pkt. 4.4, 5.1 og 5.2.

Bipolar sygdom

Den anbefalede dosisøgning og de anbefalede vedligeholdelsesdoser til voksne i alderen 18 år og derover er anført i tabellerne nedenfor. Overgangsregimet omfatter en gradvis øgning af lamotrigin­dosis til en vedligeholdende stabiliseringsdosis i løbet af seks uger (tabel 3), hvorefter behandling med andre psykofarmaka og/eller antiepileptika kan seponeres, hvis der er klinisk indikation herfor (tabel 4). De dosisjusteringer, der skal foretages efter tilføjelse af andre psykofarmaka og/eller antiepileptika, er ligeledes anført nedenfor (tabel 5). På grund af risikoen for udslæt må initialdosis og den efterfølgende dosisøgning ikke overskrides (se pkt. 4.4).

*Tabel 3: Voksne i alderen 18 år og derover – anbefalet dosisøgning til den samlede daglige vedligeholdende stabiliseringsdosis ved behandling af bipolar sygdom*

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandlingsregime  | Uge 1 + 2  | Uge 3 + 4  | Uge 5  | Målstabiliseringsdosis (uge 6)\*  |
| **Monoterapi med lamotrigin ELLER tillægsbehandling UDEN valproat og UDEN induktorer af lamotrigin­glukuronidering** (se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal kombineres med andre lægemidler, der ikke signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin  | 25 mg/dag (én gang dagligt)  | 50 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser)  | 100 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser)  | 200 mg/dag – normal måldosis til opnåelse af optimal respons (én gang dagligt eller fordelt på to doser) Doser i intervallet 100-­400 mg/dag er anvendt i kliniske studier  |
| **Tillægsbehandling MED valproat** (hæmmer glukuronidering af lamotrigin – se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal kombineres med valproat, uanset om der administreres andre lægemidler samtidigt  | 12,5 mg/dag (administreret som 25 mg hver anden dag)  | 25 mg/dag (én gang dagligt)  | 50 mg/dag (én gang dagligt eller fordelt på to doser)  | 100 mg/dag – normal måldosis til opnåelse af optimal respons (én gang dagligt eller fordelt på to doser) Der må maksimalt gives en dosis på 200 mg/dag afhængigt af den kliniske respons  |
| **Tillægsbehandling UDEN valproat og MED induktorer af lamotrigin-glukuronidering** (sepkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal ikke kombineres med valproat, men med: phenytoin carbamazepin phenobarbital primidonrifampicin lopinavir/ritonavir  | 50 mg/dag (én gang dagligt)  | 100 mg/dag (fordelt på to doser)  | 200 mg/dag (fordelt på to doser)  | 300 mg/dag i uge 6 med øgning til den normale måldosis på 400 mg/dag i uge 7, hvis det er nødvendigt, for at opnå den optimale respons (fordelt på to doser)  |
| Hos patienter, der tager lægemidler, hvor den farmakokinetiske interaktion med lamotrigin ikke kendes på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.5), skal der anvendes den dosisøgning, som anbefales for lamotrigin i kombination med valproat.  |

\* Målstabiliseringsdosis afhænger af den kliniske respons.

*Tabel 4: Voksne i alderen 18 år og derover – samlet daglig vedligeholdende stabiliseringsdosis efter seponering af samtidige lægemidler ved behandling af bipolar sygdom*

Når den vedligeholdende daglige målstabiliseringsdosis er nået, kan andre lægemidler seponeres som anført nedenfor.

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandlingsregime | Aktuel stabiliseringsdosis af lamotrigin (før seponering)  | Uge 1 (starter ved seponeringen)  | Uge 2  | Uge 3 og frem\*  |
| **Seponering af valproat** (hæmmer af lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5) afhængigt af den oprindelige dosis lamotrigin:  |
| Når valproat seponeres, skal stabiliseringsdosis fordobles, dog maksimalt med 100 mg/uge  | 100 mg/dag  | 200 mg/dag  | Oprethold denne dosis (200 mg/dag) (fordelt på to doser)  |
| 200 mg/dag  | 300 mg/dag  | 400 mg/dag  | Oprethold denne dosis (400 mg/dag)  |
| **Seponering af induktorer af lamotrigin-glukuronidering** (se pkt. 4.5) afhængigt af den oprindelige dosis lamotrigin:  |
| Dette dosisregime skal følges, når følgende midler seponeres: phenytoin carbamazepin phenobarbital 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  |
| **Seponering af lægemidler, der IKKE signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin** (se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal følges, når andre lægemidler, der ikke signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin, seponeres  | Oprethold den måldosis, der er opnået ved dosisøgning (200 mg/dag fordelt på to doser) (dosisinterval 100-400 mg/dag)  |
| Hos patienter, der tager lægemidler, hvor den farmakokinetiske interaktion med lamotrigin ikke kendes på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.5), skal der anvendes det behandlingsregime for lamotrigin, hvor den nuværende dosis indledningsvis bibeholdes og lamotrigin-behandlingen justeres ud fra det kliniske respons. |
| \* Dosis kan øges til 400 mg dagligt efter behov. |

*Tabel 5: Voksne i alderen 18 år og derover – justering af den daglige lamotrigin-dosis efter tilføjelse af andre lægemidler ved behandling af bipolar sygdom*

Der foreligger ingen klinisk erfaring med justering af den daglige lamotrigin-dosis efter tilføjelse af andre lægemidler. Følgende anbefalinger, der er baseret på interaktionsstudier med andre lægemidler, kan dog benyttes:

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| Behandlingsregime | Aktuel stabiliseringsdosis af lamotrigin (før tilføjelse)  | Uge 1 (starter ved tilføjelsen)  | Uge 2  | Uge 3 og frem  |
| **Tilføjelse af valproat** (hæmmer af lamotrigin-glukuronidering – se pkt. 4.5) afhængigt af den oprindelige dosis lamotrigin:  |
| Dette dosisregime skal følges, når valproat tilføjes, uanset om der administreres andre lægemidler samtidigt  | 200 mg/dag  | 100 mg/dag  | Oprethold denne dosis (100 mg/dag)  |
| 300 mg/dag  | 150 mg/dag  | Oprethold denne dosis (150 mg/dag)  |
| 400 mg/dag  | 200 mg/dag  | Oprethold denne dosis (200 mg/dag)  |
| **Tilføjelse af induktorer af lamotrigin-glukuronidering hos patienter, der IKKE tager valproat** (se pkt. 4.5), afhængigt af den oprindelige dosis lamotrigin:  |
| Dette dosisregime skal følges, når følgende midler tilføjes, og der ikke tages valproat: phenytoin carbamazepinphenobarbitalprimidon rifampicin lopinavir/ritonavir  | 200 mg/dag  | 200 mg/dag  | 300 mg/dag  | 400 mg/dag  |
| 150 mg/dag  | 150 mg/dag  | 225 mg/dag  | 300 mg/dag  |
| 100 mg/dag  | 100 mg/dag  | 150 mg/dag  | 200 mg/dag  |
| **Tilføjelse af lægemidler, der IKKE signifikant hæmmer eller inducerer lamotrigin-glukuronideringen** (se pkt. 4.5):  |
| Dette dosisregime skal følges, når andre lægemidler, der ikke signifikant hæmmer eller inducerer glukuronidering af lamotrigin, tilføjes  | Oprethold den måldosis, der er opnået ved dosisøgning (200 mg/dag, dosisinterval 100-400 mg/dag)  |
| Hos patienter, der tager lægemidler, hvor den farmakokinetiske interaktion med lamotrigin ikke kendes på nuværende tidspunkt (se pkt. 4.5), skal der anvendes det behandlingsregime, som anbefales for lamotrigin i kombination med valproat.  |

*Seponering af Lanotok hos patienter med bipolar sygdom*

Der var i kliniske studier ingen stigning i hverken incidensen eller sværhedsgraden af bivirkninger eller nogen ændring i typen af bivirkninger efter pludselig seponering af lamotrigin i forhold til placebo. Behandlingen med Lanotok kan derfor seponeres uden gradvis dosisreduktion.

*Pædiatrisk population*

Lanotok bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år da et randomiseret seponeringsstudie ikke påviste signifikant virkning og viste øget rapportering af selvmordstruet adfærd (se pkt. 4.4 og 5.1).

Generelle anbefalinger til dosering af Lanotok hos særlige patientpopulationer

*Kvinder, som tager hormonale kontraceptiva*

Brug af en kombination af ethinyløstradiol og levonorgestrel (30 µg/150 µg) omtrent fordobler lamotrigins clearance, hvilket medfører lavere lamotrigin-niveauer. Efter titrering kan det være nødvendigt at øge vedligeholdelsesdosis af lamotrigin (med op til det dobbelte) for at opnå en maksimal terapeutisk respons. Der er i den pillefrie uge blevet observeret en fordobling af lamotrigin­niveauerne. Dosisrelaterede bivirkninger kan ikke udelukkes. Det skal derfor overvejes at bruge kontraceptiva uden en pillefri uge som førstevalgsbehandling (for eksempel kontinuerlige hormonale kontraceptiva eller ikke-hormonale metoder – se pkt. 4.4 og 4.5).

*Initiering af hormonale kontraceptiva hos patienter, som allerede tager vedligeholdelsesdoser af lamotrigin, og som IKKE tager induktorer af lamotrigin-glukuronidering:*

Vedligeholdelsesdosis af lamotrigin skal i de fleste tilfælde øges med op til det dobbelte (se pkt. 4.4 og 4.5). Det anbefales at øge lamotrigin-dosis med 50 til 100 mg/dag hver uge i henhold til den enkelte patients kliniske respons fra det tidspunkt, hvor det hormonale kontraceptivum initieres. Dosisøgningerne må ikke overstige denne frekvens, medmindre den kliniske respons understøtter større øgninger. Det kan overvejes at måle lamotrigin-koncentrationen i serum før og efter initieringen af hormonale kontraceptiva for at få bekræftet, at baselinekoncentrationen af lamotrigin opretholdes. Dosis skal tilpasses, hvis det er nødvendigt. Hos kvinder, som tager et hormonalt kontraceptivum, hvor der indgår en uge med inaktiv behandling ("pillefri uge"), skal der foretages monitorering af lamotrigin-niveauet i serum i uge 3 af den aktive behandling, dvs. på dag 15 til 21 i pillecyklussen. Det bør derfor overvejes at bruge antikonception uden en pillefri uge, som førstevalgsbehandling (for eksempel kontinuerlige hormonale kontraceptiva eller ikke-hormonale metoder; se pkt. 4.4 og 4.5)

*Seponering af hormonale kontraceptiva hos patienter, som allerede tager vedligeholdelsesdoser af lamotrigin, og som IKKE tager induktorer af lamotrigin-glukuronidering:*

Vedligeholdelsesdosen af lamotrigin skal i de fleste tilfælde reduceres med op til 50 % (se pkt. 4.4 og 4.5). Dette anbefales gradvist at reducere den daglige dosis lamotrigin med 50-100 mg hver uge (med en frekvens, der ikke overskrider 25 % af den samlede daglige dosis pr. uge) over en periode på tre uger, medmindre den kliniske respons giver anledning til andet. Det kan overvejes at måle lamotrigin­koncentrationen i serum før og efter seponeringen af hormonale kontraceptiva for at få bekræftet, at baselinekoncentrationen af lamotrigin opretholdes. Hos kvinder, som ønsker at stoppe og som tager et hormonalt kontraceptivum, hvor der indgår en uge med inaktiv behandling ("pillefri uge"), skal der foretages monitorering af lamotrigin-niveauet i serum i uge 3 af den aktive behandling, dvs. på dag 15 til 21 i pillecyklussen. Prøverne til vurdering af lamotrigin-niveauerne efter permanent seponering af den kontraceptive pille må ikke tages i den første uge efter seponeringen.

*Initiering af behandling med lamotrigin hos patienter, som allerede tager hormonale kontraceptiva:*

Dosisøgningen skal følge den normale dosisanbefaling, der er beskrevet i tabellerne.

*Initiering og seponering af hormonale kontraceptiva hos patienter, som allerede tager vedligeholdelsesdoser af lamotrigin, og som TAGER induktorer af lamotrigin-glukuronidering:*

Det er muligvis ikke nødvendigt at justere dosis til den anbefalede vedligeholdelsesdosis af lamotrigin.

*Anvendelse sammen med atazanavir/ritonavir*

Det skulle ikke være nødvendigt at foretage justeringer til den anbefalede optitrering af lamotrigin dosis, når lamotrigin tilføjes en igangværende behandling med atazanavir/ritonavir.

Hos patienter, der tager lamotrigin i vedligeholdelsesdoser og ikke tager lægemidler, der inducerer lamotrigin-glukuronideringen, kan det være nødvendigt at øge dosis af lamotrigin, hvis der tilføjes atazanavir/ritonavir til behandlingen. Ligeledes kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af lamotrigin, hvis atazanavir/ritonavir seponeres. Der bør udføres en monitorering af plasma-lamotrigin før samt undervejs i de første 2 uger efter at behandling med atazanavir/ritonavir er initieret eller seponeret, for at vurdere, om dosisjustering af lamotrigin er nødvendigt (se pkt. 4.5).

*Anvendelse sammen med lopinavir/ritonavir*

Det skulle ikke være nødvendigt at foretage justeringer til den anbefalede optitrering af lamotrigin-dosis, når lamotrigin tilføjes en igangværende behandling med lopinavir/ritonavir.

Hos patienter, der tager lamotrigin i vedligeholdelsesdoser og ikke tager lægemidler, der inducerer lamotrigin-glukuronideringen, kan det være nødvendigt at øge dosis af lamotrigin, hvis der tilføjes lopinavir/ritonavir til behandlingen. Ligeledes kan det være nødvendigt at nedsætte dosis af lamotrigin, hvis lopinavir/ritonavir seponeres. Der bør udføres en monitorering af plasma-lamotrigin før samt undervejs i de første 2 uger efter at behandling med lopinavir/ritonavir er initieret eller seponeret, for at vurdere, om dosisjustering af lamotrigin er nødvendigt (se pkt. 4.5).

*Ældre (over 65 år)*

Dosisjustering i forhold til den anbefalede doseringsplan er ikke nødvendig. Lamotrigins farmakokinetik hos denne aldersgruppe adskiller sig ikke væsentligt fra den, der ses hos en yngre voksen population (se pkt. 5.2).

*Nedsat nyrefunktion*

Der skal udvises forsigtighed, når Lanotok administreres til patienter med nedsat nyrefunktion. Hos patienter med nyresvigt i slutstadiet skal initialdosis af lamotrigin baseres på de lægemidler, som patienten tager samtidigt. Lavere vedligeholdelsesdoser kan være effektive til patienter med signifikant nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Initial-, øgnings- og vedligeholdelsesdosis skal generelt reduceres med ca. 50 % hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse B) og med 75 % ved svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh klasse C). Øgnings- og vedligeholdelsesdosis skal justeres i forhold til det kliniske respons (se pkt. 5.2).

Administration

Til oral anvendelse.

* 1. **Kontraindikationer**

 Lanotok 25/50/200 mg tabletter

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Lanotok 100 mg tabletter

Overfølsomhed over for det aktive stof, sunset yellow eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

* 1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Hududslæt

Der har været rapporter om dermatologiske bivirkninger, som generelt er opstået i løbet af de første otte uger af behandlingen med lamotrigin. Størstedelen af udslættene er milde og selvbegrænsende, men der er også rapporteret om alvorlige udslæt, som krævede hospitalsindlæggelse og seponering af lamotrigin. Disse tilfælde har omfattet potentielt livstruende hudreaktioner som Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og DRESS-syndromet (medikamentelt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer), også kaldet overfølsomhedssyndrom (Hypersensitivity syndrome; HSS) (se pkt. 4.8).

Patienter bør informeres om tegn og symptomer og overvåges nøje med hensyn til hudreaktioner. Risikoen for udvikling af SJS eller TEN er størst de første uger af behandlingen.

Hos voksne, der deltager i studier, hvori de gældende anbefalinger til dosering af lamotrigin benyttes, er incidensen af alvorlige hududslæt ca. 1 ud af 500 hos patienter med epilepsi. Ca. halvdelen af disse tilfælde er rapporteret som Stevens-Johnsons syndrom (1 ud af 1.000). I kliniske forsøg hos patienter med bipolar sygdom er incidensen af alvorligt udslæt ca. 1 ud af 1.000.

Risikoen for alvorlige hududslæt er højere hos børn end hos voksne. Tilgængelige data fra en række studier indikerer, at incidensen af udslæt, som er forbundet med hospitalsindlæggelse, hos børn er mellem 1 ud af 300 og 1 ud af 100.

Hos børn kan debuterende udslæt forveksles med en infektion. Muligheden for en reaktion på behandlingen med lamotrigin skal tages i betragtning hos børn, som udvikler symptomer på udslæt og feber i løbet af de første otte uger af behandlingen.

Derudover synes den samlede risiko for udslæt i høj grad at være forbundet med:

* Høj initialdosis og overskridelse af den anbefalede dosisøgning af lamotrigin (se pkt. 4.2)
* Samtidig brug af valproat (se pkt. 4.2).

Der skal også udvises forsigtighed ved behandling af patienter med kendt allergi over for eller udslæt i forbindelse med andre antiepileptika, da hyppigheden af ikke-alvorligt udslæt efter behandling med lamotrigin var ca. tre gange højere hos disse patienter end hos patienter uden en sådan anamnese.

Alle patienter (voksne og børn), som udvikler udslæt, skal straks undersøges, og Lanotok skal omgående seponeres, medmindre udslættet helt klart ikke er forbundet med behandlingen med lamotrigin. Det anbefales, at behandlingen med Lanotok ikke genstartes hos patienter, som er ophørt med behandlingen på grund af udslæt, der er forbundet med tidligere behandling med lamotrigin, medmindre den mulige fordel klart opvejer risikoen. Hvis patienten i forbindelse med anvendelse af lamotrigin har udviklet SJS, TEN eller DRESS, må behandlingen ikke re-initieres på et senere tidspunkt hos denne patient.

Der er også rapporteret om udslæt som en del af et overfølsomhedssyndrom (DRESS), der er forbundet med et skiftende mønster af systemiske symptomer, herunder feber, lymfadenopati, ansigtsødem, blod-, nyre- og leverabnormiteter samt aseptisk meningitis (se pkt. 4.8). Syndromet optræder i et bredt spektrum af kliniske sværhedsgrader og kan i sjældne tilfælde føre til dissemineret intravaskulær koagulation og multiorgansvigt. Det er vigtigt at bemærke, at tidlige tegn på overfølsomhed (f.eks. feber, lymfadenopati) kan være til stede, selvom udslættet ikke er synligt. Hvis sådanne tegn og symptomer opstår, skal patienten straks undersøges, og behandlingen med Lanotok skal seponeres, hvis der ikke kan etableres en alternativ ætiologi.

Aseptisk meningitis var i de fleste tilfælde reversibelt ved seponering af lægemidlet, men opstod igen i et antal tilfælde ved re-eksponering over for lamotrigin. Re-eksponering resulterede i en hurtig tilbagekomst af symptomer, som ofte var mere alvorlige. Lamotrigin bør ikke genintroduceres til patienter, som er stoppet på grund af aseptisk meningitis i forbindelse med tidligere behandling med lamotrigin.

Der er også rapporteret om fotosensitivitetsreaktioner i forbindelse med brug af lamotrigin (se pkt. 4.8.). I flere tilfælde skete reaktionen efter en høj dosis (400 mg eller derover), efter dosisøgning eller hurtig optitrering. Hvis der er formodning om lamotrigin-associeret fotosensitivitet hos en patient med tegn på fotosensitivitet (f.eks. kraftig solskoldning), bør seponering af behandlingen overvejes. Hvis det vurderes, at fortsat behandling med lamotrigin er klinisk begrundet, bør patienten rådes til at undgå eksponering for sollys og kunstigt UV-lys og til at træffe beskyttelsesforanstaltninger (f.eks. beskyttende beklædning og solcreme).

Klinisk forværring og selvmordsrisiko

Selvmordstanker og -adfærd er rapporteret hos patienter i behandling med antiepileptika ved flere forskellige indikationer. En metaanalyse af randomiserede, placebokontrollerede studier med antiepileptika har også vist en let forøget risiko for selvmordstanker og -adfærd. Mekanismen bag denne risiko er ikke kendt, og de forhåndenværende data udelukker ikke muligheden for en forøget risiko for lamotrigin.

Derfor bør patienterne overvåges for, om de får tegn på selvmordstanker og -adfærd, og passende behandling bør overvejes. Patienter (og plejepersonale) bør tilrådes straks at søge læge, hvis der opstår tegn på selvmordstanker og -adfærd.

Der kan forekomme forværring af depressive symptomer og/eller tegn på suicidalitet hos patienter med bipolar sygdom, uanset om de modtager behandling for sygdommen eller ej, herunder Lanotok. Patienter, som modtager Lanotok for bipolar sygdom, bør derfor overvåges nøje for klinisk forværring (herunder udvikling af nye symptomer) og suicidalitet. Dette især ved opstart af behandlingen eller ved dosisskift. Enkelte patienter, f.eks. patienter med selvmordsadfærd eller -tanker i anamnesen, unge voksne og patienter, som før behandlingen har haft selvmordstanker i væsentligt omfang, synes at have øget risiko for selvmordstanker eller selvmordsforsøg. Disse patienter skal derfor overvåges nøje under behandlingen.

Det skal overvejes at ændre det terapeutiske regime, herunder muligvis seponere lægemidlet, hvis patienterne oplever en klinisk forværring (herunder udvikling af nye symptomer) og/eller fremkomst af selvmordstanker/-adfærd, især hvis disse symptomer er svære, debuterer pludseligt eller ikke var en del af patientens oprindelige symptomer.

Hormonale kontraceptiva

*Effekten af hormonale kontraceptiva på effekten af lamotrigin*

Brug af en kombination af ethinyløstradiol og levonorgestrel (30 µg/150 µg) omtrent fordobler lamotrigins clearance, hvilket medfører lavere lamotrigin-niveauer (se pkt. 4.5). En reduktion i lamotrigin-niveauerne er blevet forbundet med en dårligere kontrol af anfald. Efter titrering vil det i de fleste tilfælde være nødvendigt at øge vedligeholdelses­dosis af lamotrigin (med op til det dobbelte) for at opnå en maksimal terapeutisk respons. Ved seponering af hormonale kontraceptiva kan lamotrigins clearance blive halveret. Stigninger i lamotrigin-koncentrationerne kan være forbundet med dosisrelaterede bivirkninger. Patienterne skal monitoreres med henblik på dette.

Hos kvinder, som ikke allerede tager en induktor af lamotrigin-glukuronidering, og som tager et hormonalt kontraceptivum, der omfatter én uges inaktiv behandling (f.eks. en "pillefri uge"), vil der forekomme gradvise, forbigående forhøjelser af lamotrigin-niveauerne i ugen med inaktiv behandling (se pkt. 4.2). Variationer i lamotrigin-niveauerne af denne størrelsesorden kan være forbundet med bivirkninger. Det skal derfor overvejes at bruge kontraceptiva uden en pillefri uge som førstevalgsbehandling (for eksempel kontinuerlige hormonale kontraceptiva eller ikke-hormonale metoder).

Der er ikke foretaget undersøgelser af interaktionen mellem andre perorale kontraceptiva eller hormonsubstitutionsbehandlinger og lamotrigin. Disse kan dog have en lignende effekt på lamotrigins farmakokinetiske parametre.

*Effekten af lamotrigin på effekten af hormonale kontraceptiva*

Det er i et interaktionsstudier med 16 raske frivillige blevet påvist, at administration af lamotrigin i kombination med et hormonalt kontraceptivum (kombination af ethinyløstradiol/levonorgestrel) medfører en beskeden stigning i clearance af levonorgestrel samt ændringer i niveauerne af FSH og LH i serum (se pkt. 4.5). Virkningen af disse forandringer på ovariets ovulatoriske aktivitet kendes ikke. Det kan dog ikke udelukkes, at disse forandringer medfører en nedsat kontraceptiv effekt hos nogle patienter, som tager hormonpræparater sammen med lamotrigin. Derfor skal patienterne rådes til straks at søge læge ved ændringer i deres menstruationsmønster, dvs. gennembrudsblødning.

Dihydrofolatreduktase

Lamotrigin er en svag hæmmer af dihydrofolsyrereduktase. Derfor kan metaboliseringen af folat blive påvirket ved længerevarende behandling (se pkt. 4.6). Ved længerevarende behandling af mennesker har lamotrigin dog ikke induceret signifikante ændringer i hæmoglobinkoncentrationen, middelerytrocytvolumenet eller serum- eller erytrocyt­folatkoncentrationen i op til ét år eller erytrocytfolatkoncentrationen i op til fem år.

Nedsat nyrefunktion

I forsøg med enkeltdoser til forsøgspersoner med nyresvigt i slutstadiet blev plasmakoncentrationerne af lamotrigin ikke ændret væsentligt. Der kan dog forventes en akkumulering af glukuronidmetabolitten, og derfor skal der udvises forsigtighed ved behandling af patienter med nedsat nyrefunktion.

Patienter, som tager andre præparater med lamotrigin

Lanotok må kun administreres til patienter, der aktuelt behandles med et andet præparat med lamotrigin, efter samråd med en læge.

Udvikling hos børn

Der findes ingen data på effekten af lamotrigin på børns vækst, modning og kognitiv, følelsesmæssig samt adfærdsmæssig udvikling.

Forsigtighedsregler i forbindelse med epilepsi

Pludselig seponering af Lanotok kan, som det også er tilfældet med andre antiepileptika, fremprovokere rebound-krampeanfald. Medmindre der kræves øjeblikkelig seponering af sikkerhedsmæssige årsager (f.eks. udslæt), skal dosis af Lanotok reduceres gradvist over en periode på to uger.

Det er i litteraturen beskrevet, at svære krampeanfald, herunder status epilepticus, kan føre til rabdomyolyse, dysfunktion af flere organer og dissemineret intravaskulær koagulation, undertiden med fatalt udfald. Der er forekommet lignende tilfælde i forbindelse med brug af lamotrigin.

Der kan forekomme en klinisk signifikant forværring af anfaldshyppighed i stedet for en forbedring. Værdien af kontrol af én anfaldstype bør opvejes mod forværring af en anden anfaldstype hos patienter med flere end én anfaldstype.

Myokloniske anfald kan forværres ved lamotrigin.

I data foreslås det, at respons i forbindelse med enzym induktorer er mindre end i forbindelse med ikke-enzym inducerende antiepileptiske midler. Årsagen er uklar.

Effekten kan ikke blive opretholdt hos alle børn, der tager lamotrigin for behandling af typiske absencer.

Forsigtighedsregler i forbindelse med bipolar sygdom

*Pædiatrisk population*Behandling med antidepressiva er forbundet med en øget risiko for selvmordstanker og -adfærd hos børn og unge med alvorlige depressioner og andre psykiske forstyrrelser.

**Brugada-mønster i EKG og andre hjerterytme- og ledningsabnormiteter**

Arytmogen ST-T-abnormitet og typisk Brugada-mønster i EKG er rapporteret hos patienter behandlet med lamotrigin. Baseret på *in vitro* fund kan lamotrigin potentielt bremse ventrikulær ledning (udvide QRS) og inducere proarytmi ved terapeutisk relevante koncentrationer hos patienter med hjertesygdom. Lamotrigin opfører sig som et svagt klasse IB antiarytmisk middel med tilhørende potentielle risici for alvorlige eller fatale hjertehændelser. Samtidig brug af andre natriumkanalblokkere kan yderligere øge risikoen (se pkt. 5.3). Ved terapeutiske doser op til 400 mg/dag bremsede lamotrigin ikke ventrikulær ledning (udvidelse af QRS) eller forårsagede QT-forlængelse hos raske personer i et grundigt QT-studie. Brug af lamotrigin bør overvejes omhyggeligt hos patienter med klinisk vigtig strukturel eller funktionel hjertesygdom så som Brugada syndrom eller andre hjertekanalopatier, hjertesvigt, iskæmisk hjertesygdom, hjerteblokade eller ventrikulære arytmier. Hvis lamotrigin er klinisk begrundet hos disse patienter, bør konsultation med en kardiolog overvejes, før lamotrigin initieres.

**Hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH)**

HLH er rapporteret hos patienter, der tager lamotrigin (se pkt. 4.8). HLH er karakteriseret ved tegn og symptomer såsom feber, udslæt, neurologiske symptomer, hepatospleno­megali, lymfadenopati, cytopenier, højt serumferritin, hypertriglyceridæmi og abnormiteter i leverfunktion og koagulation. Symptomer opstår generelt inden for 4 uger efter behandlingsstart. HLH kan være livstruende.

Patienter bør informeres om symptomerne forbundet med HLH og bør rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de oplever disse symptomer, mens de er i behandling med lamotrigin.

Undersøg straks patienter, der udvikler disse tegn og symptomer, og overvej en HLH-diagnose. Lamotrigin skal straks seponeres, hvis der ikke kan etableres en alternativ ætiologi.

Hjælpestoffer i Lanotok- tabletter

Lanotok-tabletter indeholder lactosemonohydrat. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactose­malabsorption.

Lanotok 100 mg tabletter indeholder sunset yellow, som kan medføre allergiske reaktioner.

*Natrium*

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

Lamotrigin metaboliseres af uridin 5’-diphospho (UDP)-glukuronyltransferaser (UGT’er). Lægemidler, der inducerer eller hæmmer glukoronidering, kan derfor påvirke den tilsyneladende clearance af lamotrigin. Stærke eller moderate inducere af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) enzymet, som også er kendt for at inducere UGT’er, kan ligeledes øge metaboliseringen af lamotrigin. Der er ingen tegn på, at lamotrigin forårsager en klinisk signifikant induktion eller hæmning af cytokrom P450 enzymer. Lamotrigin kan inducere sin egen metabolisering, men effekten er beskeden og har sandsynligvis ingen signifikante kliniske konsekvenser.

Lægemidler, der er vist at have en klinisk relevant indvirkning på koncentrationen af lamotrigin, er angivet i tabel 6. Specifikke behandlingsregimer for disse lægemidler findes i pkt. 4.2. Derudover viser denne tabel de lægemidler, der har vist sig at have ringe eller ingen effekt på koncentrationen af lamotrigin. Samtidig administration af disse lægemidler forventes generelt ikke at medføre nogen klinisk indvirkning. Dog bør administration overvejes til patienter, hvis epilepsi er særlig overfølsom overfor udsving i koncentrationer af lamotrigin.

*Tabel 6: Effekten af lægemidler på koncentrationen af lamotrigin*

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| Lægemidler, der øger koncentrationen af lamotrigin | Lægemidler, der nedsætter koncentrationen af lamotrigin  | Lægemidler, der har ringe eller ingen effekt på koncentrationen af lamotrigin  |
| Valproat  | Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/ritonavir Kombination af ethinyløstradiol/levonorgestrel\*\*Atazanavir/ritonavir\*  | Oxcarbazepin Felbamat Gabapentin LevetiracetamPregabalin Topiramat Zonisamid Lithium Bupropion Olanzapin AripiprazolLacosamidPerampanelParacetamol |

\* For vejledning angående dosering (se pkt. 4.2). For kvinder, der tager hormonale kontraceptiva, se også Hormonale kontraceptiva (se pkt. 4.4).

Interaktioner med antiepileptika

Valproat, der hæmmer glukuronideringen af lamotrigin, reducerer metaboliseringen af lamotrigin og øger den gennemsnitlige halveringstid af lamotrigin til næsten det dobbelte. Hos patienter, som får samtidig behandling med valproat, skal der benyttes et hensigtsmæssigt behandlingsregime (se pkt. 4.2).

Visse antiepileptika (som phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og primidon), der inducerer cytokrom P450‑enzymer, inducerer også UGT’er og forstærker således metaboliseringen af lamotrigin. Hos patienter, som får samtidig behandling med phenytoin, carbamazepin, phenobarbital eller primidon, skal der benyttes et hensigtsmæssigt behandlingsregime (se pkt. 4.2).

Hos patienter, som tager carbamazepin, er der rapporteret om hændelser i centralnervesystemet, herunder svimmelhed, ataksi, diplopi, tågesyn og kvalme, efter initiering af behandling med lamotrigin. Disse bivirkninger forsvinder sædvanligvis efter dosisreduktion af carbamazepin. Der blev observeret en lignende effekt i et studie med lamotrigin og oxcarbazepin hos raske frivillige voksne, men dosisreduktion blev ikke undersøgt.

I litteraturen er rapporteret aftagende mængde af lamotrigin, når lamotrigin er givet i kombination med oxcarbazepin. I et prospektivt studie, hvor raske frivillige voksne fik doser på 200 mg lamotrigin og 1.200 mg oxcarbazepin, ændrede oxcarbazepin ikke metaboliseringen af lamotrigin, og lamotrigin ændrede ikke metaboliseringen af oxcarbazepin. Behandlingsregime for lamotrigin tillægsbehandling uden valproat og uden induktorer af lamotrigin glukoronidation bør derfor anvendes hos patienter i samtidig behandling med oxcarbazepin (se pkt. 4.2).

I et studie, hvor raske frivillige fik både felbamat (1.200 mg to gange dagligt) og lamotrigin (100 mg to gange dagligt i 10 dage), havde den samtidige administration tilsyneladende ingen klinisk relevant effekt på lamotrigins farmakokinetik.

På basis af en retrospektiv analyse af plasmaniveauet hos patienter, der fik lamotrigin både med og uden gabapentin, synes gabapentin ikke at ændre den påviselige clearance af lamotrigin.

Potentielle interaktioner mellem levetiracetam og lamotrigin blev vurderet ved at måle serumkoncentrationerne af begge midler i placebokontrollerede kliniske studier. Disse data tyder på, at lamotrigin ikke påvirker levetiracetams farmakokinetik, og at levetiracetam ikke påvirker lamotrigins farmakokinetik.

De laveste plasmakoncentrationer af lamotrigin ved steady state blev ikke påvirket af samtidig administration af pregabalin (200 mg tre gange dagligt). Der er ingen farmakokinetiske interaktioner mellem lamotrigin og pregabalin.

Topiramat medførte ingen ændringer i plasmakoncentrationen af lamotrigin. Administration af lamotrigin medførte en stigning i koncentrationen af topiramat på 15 %.

I et studie, hvor patienter med epilepsi fik både zonisamid (200 til 400 mg/dag) og lamotrigin (150 til 500 mg/dag) i 35 dage, havde den samtidige administration ingen signifikant effekt på lamotrigins farmakokinetik.

Plasmakoncentrationer af lamotrigin blev ikke påvirket af samtidig administration af lacosamid (200, 400 eller 600 mg/dag) i placebokontrollerede kliniske studier hos patienter med partielle anfald.

I en samlet analyse af data fra tre placebokontrollerede kliniske studier, der undersøgte tillægsbehandling med perampanel hos patienter med partielle og primære generaliserede tonisk-kloniske anfald, øgede den højeste dosis af perampanel (12 mg/dag) lamotrigins clearance med mindre end 10 %.

Selvom der er rapporteret om ændringer i plasmakoncentrationerne af andre antiepileptika, er det i kontrollerede studier ikke påvist, at lamotrigin påvirker plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede antiepileptika. *In vitro*-studier indikerer, at lamotrigin ikke fortrænger andre antiepileptika fra proteinbindingsstederne.

Interaktioner med andre psykofarmaka

Lithiums farmakokinetik efter administration af 2 g vandfrit lithiumgluconat to gange dagligt i seks dage til 20 raske forsøgspersoner blev ikke ændret ved samtidig administration af 100 mg lamotrigin dagligt.

Gentagne perorale doser bupropion havde ingen statistisk signifikant effekt på farmakokinetikken ved administration af enkeltdoser af lamotrigin hos 12 forsøgspersoner og medførte kun en let stigning i AUC af lamotriginglukuronid.

I et studie med raske frivillige voksne medførte administration af 15 mg olanzapin en reduktion i AUC og Cmax af lamotrigin på gennemsnitligt henholdsvis 24 % og 20 %. 200 mg lamotrigin påvirkede ikke olanzapins farmakokinetik.

Gentagne perorale doser på 400 mg lamotrigin dagligt havde ingen klinisk signifikant effekt på farmakokinetikken af risperidon ved administration af enkeltdoser på 2 mg risperidon hos 14 raske frivillige voksne. Efter samtidig administration af 2 mg risperidon og lamotrigin rapporterede 12 ud af de 14 frivillige somnolens sammenlignet med 1 ud af 20, når risperidon blev administreret alene, og ingen, når lamotrigin blev administreret alene.

I et studie med 18 voksne patienter med bipolar sygdom type I, der fik et fast behandlingsregime af lamotrigin (100-400 mg/dag), blev dosis af aripiprazol øget fra 10 mg/dag op til 30 mg/dag over en periode på 7 dage og derefter fortsat 30 mg/dag én gang daglig i yderligere 7 dage. En gennemsnitlig reduktion af Cmax og AUC for lamotrigin på ca. 10 % blev observeret.

Studier *in vitro* tydede på, at dannelsen af lamotrigins primære metabolit, 2-N-glukuronid, blev hæmmet minimalt ved samtidig inkubation med amitriptylin, bupropion, clonazepam, haloperidol eller lorazepam. Disse studier tydede også på, at metaboliseringen af lamotrigin sandsynligvis ikke hæmmes af clozapin, fluoxetin, phenelzin, risperidon, sertralin eller trazodon. Derudover indikerede et studie, hvor metaboliseringen af bufuralol blev undersøgt ved brug af præparater med humant levermikrosom, at lamotrigin ikke vil nedsætte clearance af lægemidler, der primært metaboliseres af CYP2D6.

Interaktioner med hormonale kontraceptiva

*Effekten af hormonale kontraceptiva på lamotrigins farmakokinetik*

I et studie med 16 frivillige kvinder medførte brug af en kombineret peroral antikonceptionspille med 30 µg ethinyløstradiol/150 µg levonorgestrel ca. en fordobling af den perorale clearance af lamotrigin, hvilket resulterede i en gennemsnitlig reduktion af AUC og Cmax af lamotrigin på henholdsvis 52 % og 39 %. Serumkoncentrationerne af lamotrigin steg gradvist i løbet af ugen med inaktiv behandling (herunder den "pillefri" uge), og koncentrationerne før dosis i slutningen af ugen med inaktiv behandling var i gennemsnit ca. dobbelt så høje som ved samtidig behandling (se pkt. 4.4). Hvis der kun tages højde for brugen af hormonale kontraceptiva, skulle det ikke være nødvendigt at foretage justeringer af de anbefalede retningslinjer for dosisøgning af lamotrigin. I de fleste tilfælde vil der dog være behov for at øge eller reducere vedligeholdelsesdosen af lamotrigin, når de hormonale kontraceptiva initieres eller seponeres (se pkt. 4.2).

*Effekten af lamotrigin på hormonale kontraceptivas farmakokinetik*

I et studie med 16 frivillige kvinder havde en steady state-dosis på 300 mg lamotrigin ingen effekt på farmakokinetikken af ethinyløstradiol-komponenten i en kombineret peroral antikonceptionspille. Der blev observeret en beskeden stigning i den perorale clearance af levonorgestrel-komponenten, hvilket medførte et gennemsnitligt fald i AUC og Cmax af levonorgestrel på henholdsvis 19 % og 12 %. Målinger af FSH, LH og østradiol i serum under studiet indikerede en delvist reduceret undertrykkelse af ovariernes hormonale aktivitet hos nogle kvinder, selvom målinger af progesteron i serum tydede på, at der ikke var hormonale tegn på ægløsning hos nogen af de 16 forsøgspersoner. Virkningen af den beskedne stigning i levonorgestrels clearance samt ændringerne i FSH og LH i serum på ovariets ovulatoriske aktivitet kendes ikke (se pkt. 4.4). Effekten af andre doser lamotrigin end 300 mg dagligt er ikke blevet undersøgt, og der er ikke foretaget studier med andre hormonpræparater til kvinder.

Interaktioner med andre lægemidler

I et studie med 10 frivillige mandlige forsøgspersoner øgede rifampicin lamotrigins clearance og reducerede halveringstiden af lamotrigin som følge af induktion af de leverenzymer, der er ansvarlige for glukuronidering. Hos patienter, som får samtidig behandling med rifampicin, skal der benyttes et hensigtsmæssigt behandlingsregime (se pkt. 4.2).

I et studie med raske frivillige forsøgspersoner blev plasmakoncentrationen af lamotrigin omtrent halveret ved brug af lopinavir/ritonavir, muligvis på grund af induktion af glukuronidering. Hos patienter, som får samtidig behandling med lopinavir/ritonavir, skal der benyttes et hensigtsmæssigt behandlingsregime (se pkt. 4.2).

I et studie med raske frivillige voksne forsøgspersoner, hvor atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) blev administreret i 9 dage, blev plasma AUC og Cmax for lamotrigin (enkeltdosis på 100 mg) reduceret med gennemsnitligt 32 % og 6 %, henholdsvist. Hos patienter, som får samtidig behandling med atazanavir/ritonavir, skal der benyttes et hensigtsmæssigt behandlingsregime (se pkt. 4.2).

I et studie med raske frivillige voksne forsøgspersoner, hvor paracetamol 1 g blev administreret (fire gange dagligt), blev plasma AUC og Cmax for lamotrigin reduceret med gennemsnitligt 20 % og 25 %, henholdsvist.

In vitro-data viser, at lamotrigin, men ikke N(2)-glukuronidmetabolitten, hæmmer organisk kation transportør 2 (OCT 2) ved potentielt klinisk relevante koncentrationer. Disse data demonstrerer, at lamotrigin er en hæmmer af OCT 2, med en IC50-værdi på 53,8 µM. Samtidig administration med lamotrigin og lægemidler, der bliver udskilt renalt og som er substrater af OCT 2 (f.eks. metformin, gabapentin og vareniclin) kan medføre forøgede plasmaniveauer af disse lægemidler.

Den kliniske relevans af disse fund er ikke klarlagt, men der bør udvises forsigtighed hos patienter, der får disse lægemidler samtidig med lamotrigin.

* 1. **Fertilitet, graviditet og amning**

Risici i forbindelse med antiepileptika i almindelighed

Fødedygtige kvinder skal rådgives af en specialist. Behovet for behandling med antiepileptika skal vurderes, når en kvinde planlægger at blive gravid. Antiepileptika må ikke seponeres pludseligt hos kvinder, der behandles mod epilepsi, da dette kan føre til gennembrudsanfald, som kan få alvorlige konsekvenser for kvinden og det ufødte barn. Monoterapi bør benyttes, når det er muligt, da behandling med flere antiepileptika kan være forbundet med en højere risiko for medfødte misdannelser end monoterapi, afhængig af hvilke antiepileptika der anvendes.

**Risici relateret til lamotrigin**

*Graviditet*

En stor mængde data fra gravide kvinder, som under det første trimester af graviditeten blev eksponeret for monoterapi med lamotrigin (flere end 8700) antyder ikke en markant øget risiko for alvorlige medfødte misdannelser inkl. læbe-gane-spalte. Dyrestudier har påvist udviklingstoksicitet (se pkt. 5.3).

Hvis behandling med Lanotok under graviditet vurderes at være nødvendig, anbefales det at anvende den lavest mulige terapeutiske dosis.

Lamotrigin har en svagt hæmmende effekt på dihydrofolsyrereduktasen og kan derfor i teorien medføre en øget risiko for embryoføtal skade, da niveauet af folsyre reduceres. Det kan overvejes at tage folsyre ved planlægning af graviditet og i starten af graviditeten.

Fysiologiske forandringer under graviditeten kan påvirke niveauerne og/eller den terapeutiske effekt af lamotrigin. Der er rapporteret om fald i plasmaniveauerne af lamotrigin under graviditet med en potentiel risiko for en dårligere kontrol af anfald. Efter fødslen kan niveauerne af lamotrigin stige hurtigt med en risiko for dosisrelaterede bivirkninger. Derfor skal serumkoncentrationen af lamotrigin monitoreres før, under og efter graviditeten samt lige efter fødslen. Hvis det er nødvendigt, skal dosis tilpasses, så serumkoncentrationen af lamotrigin holdes på det samme niveau som før graviditeten eller tilpasses i overensstemmelse med den kliniske respons. Endvidere skal dosisrelaterede bivirkninger monitoreres efter fødslen.

*Amning*

Det er rapporteret, at lamotrigin udskilles i human mælk i meget varierende koncentrationer, resulterende i en total mængde af lamotrigin hos den nyfødte på op til ca. 50 % af den totale mængde lamotrigin hos moderen. Serumkoncentrationen af lamotrigin kan derfor hos nogle ammede spædbørn nå op på niveauer, ved hvilke der kan forekomme farmakologiske effekter.

De potentielle fordele ved amning skal opvejes mod den potentielle risiko for bivirk-ninger hos spædbarnet. Hvis en kvinde beslutter sig for at amme, mens hun behand-les med lamotrigin, skal spædbarnet monitoreres for bivirkninger såsom sedation, udslæt og ringe vægtøgning.

 Fertilitet

 Dyrestudier påviste ingen forringelse af fertiliteten som følge af behandling med lamotrigin (se pkt. 5.3).

* 1. **Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Eftersom der er individuelle forskelle i responsen på enhver behandling med antiepileptika, skal patienter, som tager Lanotok til behandling af epilepsi, konsultere en læge vedrørende epilepsi og evnen til at føre motorkøretøj.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Det er i to studier med frivillige forsøgspersoner blevet påvist, at lamotrigins effekt på den finmotoriske, visuelle koordination, øjenbevægelser, kropsholdning og subjektive sedative effekter ikke afviger fra placebos. I kliniske studier med lamotrigin er der rapporteret om bivirkninger af neurologisk karakter, f.eks. svimmelhed og diplopi. Derfor skal patienterne afvente, hvordan behandlingen med Lanotok påvirker dem, før de fører motorkøretøj eller betjener maskiner.

* 1. **Bivirkninger**

Bivirkningerne for indikationerne epilepsi og bipolar sygdom er baseret på tilgængelige data fra kontrollerede kliniske studier og andre kliniske erfaringer og er listet i tabellen nedenfor. Frekvenskategorierne stammer fra kontrollerede kliniske studier (epilepsi monoterapi (angivet med symbolet †)) og bipolar sygdom (angivet med symbolet §). Hvis frekvensen afviger mellem data fra kliniske studier med epilepsi og bipolar sygdom, er den mest konservative valgt. Hvor der ikke er tilgængelige data fra kliniske studier, er frekvenserne dog bestemt fra anden klinisk erfaring.

Følgende benævnelser er anvendt til klassificering af bivirkninger: Meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100), sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000), meget sjælden (< 1/10.000), ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Systemorganklasse** | **Bivirkning** | **Frekvens** |
| --- | --- | --- |
| Blod og lymfesystem | Hæmatologiske abnormiteter1, herunder neutropeni, leukopeni, anæmi, trombocytopeni, pancytopeni, aplastisk anæmi, agranulocytose, hæmofagocytisk lymfohistiocytose (HLH). (se pkt. 4.4) | Meget sjælden |
| Lymfeknudesvulst1 | Ikke kendt |
| Immunsystemet  | Overfølsomhedssyndrom2 | Meget sjælden |
|  | Hypogammaglobulinæmi | Ikke kendt |
| Psykiske forstyrrelser  | Aggressivitet, irritabilitet | Almindelig |
| Konfusion, hallucinationer, tics, (motoriske og/eller foniske tics) | Meget sjælden |
| Mareridt | Ikke kendt |
| Nervesystemet | Hovedpine†§ | Meget almindelig |
| Somnolens†§, svimmelhed†§, tremor†, søvnmangel†, agitation§ | Almindelig |
| Ataksi† | Ikke almindelig |
| Nystagmus†, aseptisk meningitis (se pkt. 4.4) | Sjælden |
| Usikkerhed på benene, bevægeforstyrrelser, forværring af Parkinsons sygdom3, ekstrapyramidale effekter, choreoathetosis†, stigning i frekvensen af krampeanfald | Meget sjælden |
| Aseptisk meningitis(se pkt. 4.4) | Sjælden |
| Øjne | Diplopi†, tågesyn† | Ikke almindelig |
| Konjunktivit | Sjælden |
| Mave-tarm-kanalen | Kvalme†, opkastning†, diarré†, mundtørhed§ | Almindelig |
| Lever og galdeveje | Leversvigt, hepatisk dysfunktion4, forhøjede værdier ved leverfunktionsundersøgelser | Meget sjælden |
| Hud og subkutane væv | Udslæt5†§ | Meget almindelig |
| Alopeci, fotosensitivitetsreaktion | Ikke almindelig |
| Erythema multiforme,Stevens–Johnsons syndrom§ | Sjælden |
| Toksisk epidermal nekrolyse | Meget sjælden |
| Lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer | Meget sjælden |
| Knogler, led, muskler og bindevæv | Artralgi§ | Almindelig |
| Lupuslignende reaktioner | Meget sjælden |
| Nyrer og urinveje | Tubulointerstitiel nefritis, tubulointerstitiel nefritis og uveitis syndrom | Ikke kendt |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | Træthed†, smerter§, rygsmerter§ | Almindelig  |

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

1 Hæmatologiske abnormiteter og lymfeknudesvulster kan være forbundet med lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)/overfølsomhedssyndrom (se Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen og Immunsystemet).

2 Der er også rapporteret om udslæt som en del af DRESS; også kendt som overfølsomhedssyndrom. Denne tilstand er forbundet med et skiftende mønster af systemiske symptomer, herunder feber, lymfadenopati, ansigtsødem samt blod-, lever- og nyreabnormiteter. Syndromet optræder i et bredt spektrum af kliniske sværhedsgrader og kan i sjældne tilfælde føre til dissemineret intravaskulær koagulation og multiorgansvigt. Det er vigtigt at bemærke, at tidlige tegn på overfølsomhed (f.eks. feber, lymfadenopati) kan være til stede, selvom udslættet ikke er synligt. Hvis sådanne tegn og symptomer opstår, skal patienten straks undersøges, og behandlingen med Lanotok skal seponeres, hvis der ikke kan etableres en alternativ ætiologi (se pkt. 4.4).

3 Disse bivirkninger er blevet rapporteret ved anden klinisk erfaring. Der foreligger rapporter om, at lamotrigin kan forværre symptomer på Parkinsons sygdom hos patienter med eksisterende Parkinsons sygdom, og der er enkeltstående rapporter om ekstrapyramidale effekter og choreoathetosis hos patienter uden denne grundsygdom.

4 Hepatisk dysfunktion forekommer normalt i forbindelse med overfølsomhedsreaktioner, men der er rapporteret om enkeltstående tilfælde uden åbenlyse tegn på overfølsomhed.

5 I kliniske studier hos voksne forekom udslæt hos op til 8-12 % af de patienter, der fik lamotrigin og hos 5-6 % af de patienter, der fik placebo. Udslættene førte til seponering af behandlingen med lamotrigin hos 2 % af patienterne. Udslættet, der som oftest er makulopapuløst, fremkommer generelt inden for otte uger efter behandlingsstart og fortager sig ved seponering af Lanotok (se pkt. 4.4).

Der er rapporteret om alvorlige, potentielt livstruende udslæt, herunder Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) samt lægemiddelfremkaldt udslæt med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS). Selvom de fleste kommer sig ved seponering af behandlingen med lamotrigin, oplever nogle patienter irreversibel ardannelse, og der har været sjældne tilfælde af associerede dødsfald (se pkt. 4.4).

Den samlede risiko for udslæt synes i høj grad at være forbundet med:

* Høj initialdosis og overskridelse af den anbefalede dosisøgning af lamotrigin (se pkt. 4.2)
* Samtidig brug af valproat (se pkt. 4.2).

Der har været rapporteret om nedsat knogledensitet, osteopeni, osteoporose og frakturer hos patienter i langtidsbehandling med lamotrigin. Mekanismen ved hvilken lamotrigin påvirker knoglemetabolismen er ikke klarlagt.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer og tegn

Der er rapporteret om akut indtagelse af doser på over 10 til 20 gange den maksimale terapeutiske dosis, herunder fatale tilfælde. Overdosering har medført symptomer, som omfatter nystagmus, ataksi, bevidsthedssvækkelse, grand mal kramper og koma. QRS-udvidelse (intraventrikulær ledningsforsinkelse) og QT-forlængelse er også observeret hos overdoserede patienter. Forlængelse af QRS-varigheden til mere end 100 ms kan være forbundet med sværere toksicitet.

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten hospitalsindlægges og gives en passende understøttende behandling. Hvis der er indikation herfor, skal der foretages behandling for at nedsætte absorptionen (aktivt kul). Yderligere behandling skal foretages som klinisk indiceret under hensyntagen til potentiel virkning på kardial ledning (se pkt. 4.4). Der foreligger ingen erfaring med hæmodialyse som behandling af overdosering. Hos seks raske frivillige med nyresvigt blev 20 % af lamotriginet fjernet fra kroppen ved fire timers hæmodialyse (se pkt. 5.2).

* 1. **Udlevering**

 B

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
	1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Farmakoterapeutisk klassifikation: Andre antiepileptika. ATC-kode: N03AX09.

Virkningsmekanisme

Resultaterne af farmakologiske studier tyder på, at lamotrigin er et brugs- og spændingsafhængigt blokerende middel af de spændingsfølsomme natriumkanaler. Det hæmmer vedvarende, repetitive neuronale fyringer og frigivelse af glutamat (den neurotransmitter, der spiller en nøglerolle i udviklingen af epileptiske anfald). Disse effekter bidrager sandsynligvis til lamotrigins antikonvulsive egenskaber.

Derimod er lamotrigins terapeutiske virkningsmekanismer ved bipolar sygdom ikke afklaret, selvom interaktion med de spændingsfølsomme natriumkanaler sandsynligvis er en vigtig faktor.

Farmakodynamisk virkning

I studier, der havde til formål at vurdere lægemidlers effekt på centralnervesystemet, afveg de opnåede resultater ved brug af doser på 240 mg lamotrigin administreret til raske frivillige ikke fra de opnåede resultater ved brug af placebo. Derimod hæmmede både 1.000 mg phenytoin og 10 mg diazepam hver især den finmotoriske, visuelle koordination og øjenbevægelserne signifikant, reducerede balanceevnen og havde en subjektiv sedativ effekt.

I et andet studie hæmmede perorale enkeltdoser på 600 mg carbamazepin signifikant den finmotoriske, visuelle koordination og øjenbevægelserne og reducerede samtidigt balanceevnen og hjertefrekvensen, hvorimod resultaterne med lamotrigin ved doser på 150 mg og 300 mg ikke afveg fra resultaterne med placebo.

*Studier vedrørende lamotrigins effekt på den kardiale ledning*

Et studie hos raske frivillige voksne vurderede effekten af gentagne doser lamotrigin (op til 400 mg/dag) på den kardiale ledning, ved hjælp af EKG i 12 afledninger. Lamotrigin havde ingen klinisk signifikant effekt på QT-intervallet sammenlignet med placebo.

Klinisk virkning og sikkerhed

*Forebyggelse af stemningssvingninger hos patienter med bipolar sygdom*

Effekten af lamotrigin til forebyggelse af stemningssvingninger hos patienter med bipolar affektiv sindslidelse af type I er blevet vurderet i to studier.

Studiet SCAB2003 var en randomiseret, dobbeltblindet, placebo- og lithiumkontrolleret multicentervurdering med double dummy og faste doser af langtidsforebyggelsen af recidiv og tilbagefald af depression og/eller mani hos patienter med bipolar affektiv sindslidelse af type I, der for nylig havde haft eller aktuelt havde en svær depressiv episode. Når patienterne var stabiliseret med lamotrigin som monoterapi eller tillægsbehandling, blev de randomiseret til én af fem behandlingsgrupper: lamotrigin (50, 200, 400 mg/dag), lithium (serumniveau på 0,8 til 1,1 mmol/l) eller placebo i maksimalt 76 uger (18 måneder). Det primære endepunkt var "tid til intervention i en stemningsepisode", hvor interventionerne var yderligere farmakoterapi eller elektrochokbehandling. Studiet SCAB2006 havde samme design som studiet SCAB2003, men adskilte sig fra studiet SCAB2003 ved, at der blev vurderet en fleksibel dosis lamotrigin (100 til 400 mg/dag) og ved, at det omfattede patienter med bipolar affektiv sindslidelse af type I, som for nylig havde haft eller aktuelt havde en manisk episode. Resultaterne fremgår af tabel 7.

*Tabel 7: Resume af resultater fra studier, hvor effekten af lamotrigin til forebyggelse af stemningssvingninger hos patienter med bipolar affektiv sindslidelse af type I undersøges*

|  |  |
| --- | --- |
|  | **'Andelen' af patienter, som er hændelsesfri efter 76 uger** |
|  |  **Studiet SCAB2003**  | **Studiet SCAB2006**  |
|  | **Bipolar affektiv****sindslidelse af type I** | **Bipolar affektiv****sindslidelse af type I** |
| Inklusionskriterium  | Svær depressiv episode  | Svær manisk episode  |
|  | Lamotrigin  | Lithium  | Placebo  | Lamotrigin  | Lithium  | Placebo  |
| Ingen intervention  | 0,22  | 0,21  | 0,12  | 0,17  | 0,24  | 0,04  |
| p-værdi i log rank-test | 0,004  | 0,006  | - | 0,023  | 0,006  | - |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Ingen depression  | 0,51  | 0,46  | 0,41  | 0,82  | 0,71  | 0,40  |
| p-værdi i log rank-test | 0,047  | 0,209  | - | 0,015  | 0,167  | - |
|  |  |  |  |  |  |  |
| Ingen mani  | 0,70  | 0,86  | 0,67  | 0,53  | 0,64  | 0,37  |
| p-værdi i log rank-test | 0,339  | 0,026  | - | 0,280  | 0,006  | - |

I supplerende analyser af tiden til den første depressive episode og tiden til den første maniske/hypomaniske eller blandede episode gik der signifikant længere tid til den første depressive episode hos patienter, som blev behandlet med lamotrigin, end hos patienter, som blev behandlet med placebo. Endvidere var behandlingsforskellen med hensyn til tiden til maniske/hypomaniske eller blandede episoder ikke statistisk signifikant.

Effekten af lamotrigin i kombination med stemningsstabiliserende lægemidler er ikke blevet tilstrækkeligt undersøgt.

Pædiatrisk population

*Børn i alderen 1 til 24 måneder*

Effekten af og sikkerheden ved tillægsbehandling af partielle anfald hos patienter i alderen 1 til 24 måneder er blevet vurderet i et lille, dobbeltblindet, placebokontrolleret seponeringsstudie. Behandlingen blev initieret hos 177 forsøgspersoner med en dosistitreringsplan, der var omtrent den samme som for børn i alderen 2 til 12 år. Lamotrigin-tabletter med 2 mg er den laveste styrke, som fås, og derfor blev den almindelige doseringsplan i visse tilfælde tilpasset i løbet af titreringsfasen (eksempelvis ved at administrere en tablet med 2 mg hver anden dag, når den beregnede dosis var lavere end 2 mg). Serumniveauet blev målt i slutningen af uge 2 med titrering, og den efterfølgende dosis blev enten reduceret eller blev ikke øget, hvis koncentrationen oversteg 0,41 µg/ml, hvilket er den forventede koncentration hos voksne på dette tidspunkt.

Dosisreduktioner på op til 90 % var nødvendige hos nogle patienter i slutningen af uge 2. 38 respondenter (reduktion i frekvensen af anfald på > 40 %) blev randomiseret til placebo eller fortsat behandling med lamotrigin. Andelen af forsøgspersoner med behandlingssvigt var 84 % (16/19 forsøgspersoner) i placeboarmen og 58 % (11/19 forsøgspersoner) i lamotrigin-armen. Forskellen var ikke statistisk signifikant: 26,3 %, CI 95 % -2,6 % <> 50,2 %, p = 0,07.

I alt 256 forsøgspersoner i alderen 1 til 24 måneder er blevet eksponeret for lamotrigin i dosisintervallet 1-15 mg/kg/dag i op til 72 uger. Sikkerhedsprofilen for lamotrigin hos børn i alderen 1 måned til 2 år var omtrent den samme som hos ældre børn, bortset fra at der oftere blev rapporteret om en klinisk signifikant forværring af anfaldene (>= 50 %) hos børn under 2 år (26 %) sammenlignet med ældre børn (14 %).

*Lennox-Gastaut syndrom*

Der foreligger ingen data om monoterapi ved anfald, der er forbundet med Lennox-Gastaut

syndrom.

*Forebyggelse af stemningssvingninger hos børn (10-12 år) og unge (13-17 år)*

Et multicenter, parallelgruppe, placebokontrolleret, dobbeltblindet og randomiseret seponeringsstudie evaluerede effekten og sikkerheden af lamotrigin som add-on vedligeholdelsesbehandling for at udsætte humørsvingninger hos børn og unge drenge og piger (10-17 år) som var diagnosticeret med bipolar lidelse af type I og var kommet sig over eller var i bedring efter en bipolær episode under behandling med lamotrigin i kombination med andre antipsykotika eller andre humørstabiliserende lægemidler. Resultatet af den primære effektanalyse (tid til forekomst af bipolær episode - TOBE) var ikke statistisk signifikant (p = 0,0717) og dermed var der ikke påvist effekt. Derudover viste sikkerhedsresultaterne øget rapportering af selvmordsrelateret adfærd hos patienter behandlet med lamotrigin: 5 % (4 patienter) i lamotrigingruppen sammenlignet med 0 i placebogruppen (se pkt. 4.2).

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Lamotrigin absorberes hurtigt og fuldstændigt fra tarmen uden signifikant first-pass-metabolisering. De maksimale plasmakoncentrationer nås ca. 2,5 timer efter peroral administration af lamotrigin. Opnåelsen af den maksimal koncentration er let forsinket efter fødeindtagelse, men omfanget af absorptionen påvirkes ikke. Der er betydelige interindividuelle variationer i maksimumkoncentrationerne ved steady state, men koncentrationerne varierer sjældent hos den enkelte patient.

Fordeling

Bindingen til plasmaproteiner er ca. 55 %. Det er meget usandsynligt, at fortrængningen fra plasmaproteiner vil resultere i toksicitet.

Fordelingsvolumenet er ca. 0,92-1,22 l/kg.

Biotransformation

Lamotrigin metaboliseres af enzymerne UDP-glukuronyltransferaser.

Lamotrigin inducerer i beskedent omfang sin egen metabolisering afhængigt af dosis. Der er dog ingen tegn på, at lamotrigin påvirker farmakokinetikken af andre antiepileptika, og data tyder på, at interaktioner mellem lamotrigin og lægemidler, der metaboliseres af cytokrom P450-enzymer, er usandsynlige.

Elimination

Den påviselige plasmaclearance hos raske forsøgspersoner er ca. 30 ml/min. Lamotrigins clearance er primært metabolisk med efterfølgende elimination af glukuronidkonjugerede bestanddele i urinen. Mindre end 10 % udskilles uændret i urinen. Kun ca. 2 % af de lamotrigin-relaterede bestanddele udskilles i fæces. Clearance og halveringstid er dosisuafhængige. Den påviselige plasmahalveringstid hos raske forsøgspersoner estimeres til at være ca. 33 timer (varierer fra 14 til 103 timer). I et studie hos forsøgspersoner med Gilbert-Meulengrachts sygdom blev den påviselige gennemsnitlige clearance reduceret med 32 % i forhold til den raske kontrolgruppe, men værdierne ligger inden for det område, der gælder for den almene befolkning.

Lamotrigins halveringstid påvirkes i høj grad af samtidig administration af andre lægemidler. Den gennemsnitlige halveringstid reduceres til ca. 14 timer, når lamotrigin administreres sammen med lægemidler, der inducerer glukuronidering, f.eks. carbamazepin og phenytoin, og øges til gennemsnitligt ca. 70 timer, når det administreres sammen med valproat alene (se pkt. 4.2).

Linearitet

Lamotrigins farmakokinetik er lineær op til 450 mg, der er den højeste afprøvede enkeltdosis.

Særlige patientpopulationer

*Børn*

Clearance justeret for legemsvægt er højere hos børn end hos voksne, og værdierne er højest hos børn under fem år. Lamotrigins halveringstid er generelt kortere hos børn end hos voksne med en gennemsnitlig værdi på ca. 7 timer, når det administreres sammen med enzyminducerende lægemidler, f.eks. carbamazepin og phenytoin, og en stigning til gennemsnitlige værdier på 45 til 50 timer, når det administreres sammen med valproat alene (se pkt. 4.2).

*Spædbørn i alderen 2 til 26 måneder*

Hos 143 børn i alderen 2 til 26 måneder, som vejede fra 3 til 16 kg, var clearance nedsat sammenlignet med ældre børn med samme legemsvægt, der modtog samme perorale doser pr. kilo legemsvægt som børn over 2 år. Den gennemsnitlige halveringstid blev vurderet til at være 23 timer hos spædbørn under 26 måneder, som var i enzyminducerende behandling, 136 timer ved administration sammen med valproat og 38 timer hos forsøgspersoner, der blev behandlet uden enzyminduktorer/-hæmmere. Den interindividuelle variabilitet i den perorale clearance var høj i gruppen af børn i alderen 2 til 26 måneder (47 %). De forventede serumkoncentrationer hos børn på 2 til 26 måneder lå generelt inden for samme interval som hos ældre børn, selvom der sandsynligvis vil blive observeret højere Cmax-niveauer hos nogle børn med en legemsvægt på under 10 kg.

*Ældre*

Resultaterne af en farmakokinetisk populationsanalyse af både unge og ældre patienter med epilepsi, som var inkluderet i de samme studie, indikerede, at lamotrigins clearance ikke ændrer sig i et klinisk relevant omfang. Efter administration af enkeltdoser faldt den påviselige clearance med 12 % fra 35 ml/min. hos 20-årige til 31 ml/min. hos 70-årige. Efter 48 ugers behandling var clearance faldet med 10 % fra 41 til 37 ml/min. mellem de unge og ældre grupper. Lamotrigins farmakokinetik blev også undersøgt hos 12 raske ældre forsøgspersoner efter administration af en enkeltdosis på 150 mg. Den gennemsnitlige clearance hos de ældre (0,39 ml/min./kg) ligger inden for området af de gennemsnitlige clearanceværdier (0,31-0,65 ml/min./kg), der er opnået i ni studier hos yngre voksne efter administration af enkeltdoser på 30 til 450 mg.

*Nedsat nyrefunktion*

12 frivillige forsøgspersoner med kronisk nedsat nyrefunktion og 6 andre forsøgspersoner i hæmodialysebehandling fik hver en enkeltdosis på 100 mg lamotrigin. Den gennemsnitlige clearance var 0,42 ml/min./kg (kronisk nedsat nyrefunktion), 0,33 ml/min./kg (mellem hæmodialyser) og 1,57 ml/min./kg (under hæmodialyse) i forhold til 0,58 ml/min./kg hos raske frivillige. De gennemsnitlige plasmahalveringstider var 42,9 timer (kronisk nedsat nyrefunktion), 57,4 timer (mellem hæmodialyser) og 13,0 timer (under hæmodialyse) i forhold til 26,2 timer hos raske frivillige. I gennemsnit blev ca. 20 % (med et interval på 5,6 til 35,1 %) af den mængde lamotrigin, der var i kroppen, elimineret i løbet af 4 timers hæmodialyse. Hos denne patientpopulation skal initialdosis af lamotrigin baseres på de lægemidler, som patienten tager samtidigt. Lavere vedligeholdelsesdoser kan være effektive hos patienter med signifikant nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Nedsat leverfunktion*

Der er udført et farmakokinetisk studie med enkeltdoser hos 24 forsøgspersoner, som havde forskellige grader af nedsat leverfunktion, og 12 raske forsøgspersoner som kontrolgruppe. Den påviselige medianclearance af lamotrigin var 0,31, 0,24 og 0,10 ml/min./kg hos patienter med nedsat leverfunktion i henholdsvis klasse A, B eller C (Child-Pugh-klassificering) i forhold til 0,34 ml/min./kg hos den raske kontrolgruppe. Initial-, øgnings- og vedligeholdelsesdosis skal generelt reduceres hos patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2).

* 1. **Non-kliniske sikkerhedsdata**

 De prækliniske data viser ingen speciel risiko for mennesker vurderet ud fra konventionelle studier af sikkerhedsfarmakologi, toksicitet efter gentagne doser, genotoksicitet og karcinogent potentiale.

I studier vedrørende reproduktions- og udviklingstoksicitet hos gnavere og kaniner blev der ikke observeret teratogene effekter. Der blev dog observeret reduceret føtalvægt og forsinket forbening af skelettet ved eksponeringsniveauer under eller lig med den forventede kliniske eksponering. Lamotrigins teratogene potentiale ikke blevet karakteriseret ved niveauer over den kliniske eksponering, da der ikke kunne afprøves højere eksponeringsniveauer hos dyr på grund af sværhedsgraden af den maternelle toksicitet.

Der blev hos rotter observeret øget føtal og postnatal mortalitet ved administration af lamotrigin sent i drægtighedsperioden og tidligt i den postnatale periode. Disse effekter blev observeret under den forventede kliniske eksponering.

Der blev hos unge rotter observeret en påvirkning af indlæringen i Biels labyrinttest, en let forsinkelse af adskillelsen af forhuden fra glans og åbningen af vagina samt en lavere postnatal vægtøgning hos F1-dyr ved eksponeringer mindre end de terapeutiske eksponeringer hos voksne mennesker baseret på kropsoverfladeareal.

Der blev i dyrestudier ikke set nogen forringelse af fertiliteten ved brug af lamotrigin. Lamotrigin reducerede det føtale niveau af folsyre hos rotter. Folsyremangel antages at være forbundet med en øget risiko for medfødte misdannelser hos både dyr og mennesker.

Lamotrigin medførte en dosisrelateret hæmning af hERG-kanalens tilbageløbsstrøm i humane embryoniske nyreceller. IC50-værdierne var ca. ni gange højere end den maksimale terapeutiske frie koncentration. Lamotrigin medførte ikke en QT-forlængelse hos dyr ved eksponeringer på op til ca. to gange den maksimale terapeutiske frie koncentration. I et klinisk forsøg havde lamotrigin ingen klinisk signifikant effekt på QT-intervallet hos raske frivillige voksne (se pkt. 5.1).

*In vitro*-studier viser, at lamotrigin udviser klasse IB antiarytmisk aktivitet ved terapeutisk relevante koncentrationer. Det hæmmer humane hjertenatriumkanaler med hurtig *onset* og *offset* kinetik og stærk spændingsafhængighed, i overensstemmelse med andre klasse IB antiarytmika. Ved terapeutiske doser bremsede lamotrigin ikke ventrikulær ledning (udvidelse af QRS) hos raske personer i et grundigt QT-studie, dog kan lamotrigin potentielt bremse ventrikulær ledning (udvide QRS) og inducere proarytmi hos patienter med klinisk vigtig strukturel eller funktionel hjertesygdom (se pkt. 4.4).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
	1. **Hjælpestoffer**

 Mikrokrystallinsk cellulose

Lactosemonohydrat

Indigo karminrød (E132) (kun 200 mg)

Sunset yellow (E110) (kun 100 mg)

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Magnesiumstearat.

Povidon (K30)

* 1. **Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

* 1. **Opbevaringstid**

4 år

* 1. **Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

* 1. **Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister.

* 1. **Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

 2care4 ApS

 Stenhuggervej 12

 6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

 100 mg: 63924

 200 mg: 72447

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

 26. marts 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

24. april 2025