

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

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

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3 LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

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

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### Epilepsia

*Aikuiset ja vähintään 13-vuotiaat nuoret*

1. Yhdistelmähoitona tai monoterapiana osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös toonis-kloonisten kohtausten hoitoon
2. Lennox–Gastaut'n oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon. Lamotrigiini annetaan lisälääkkeenä, mutta se voi olla myös ensimmäinen epilepsialääke Lennox–Gastaut'n oireyhtymän hoidossa.

### *2–12 -vuotiaat lapset ja nuoret*

3. Yhdistelmähoitona osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös tooniskloonisten kohtausten ja Lennox–Gastaut’n oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon.
4. Monoterapiana tyypillisten poissaolokohtausten hoitoon.

### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

#### *Aikuiset, vähintään 18-vuotiaat*

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

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

## **4.2 Annostus ja antotapa**

### Annostus

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

### Hoidon uudelleen aloittaminen

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

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

### Epilepsia

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

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

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

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

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

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

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

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

#### *Alle 2-vuotiaat lapset*

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

#### Kaksisuuntainen mielialahäiriö

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

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

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

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

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

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

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

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

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

*Lamotrigin ratiopharmin lopettaminen potilailta, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö*

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



## *Lapset ja alle 18-vuotiaat nuoret*

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

## Lamotriigin ratiopharmin annostukseen liittyviä yleisiä suosituksia erityisryhmille

### Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävät naiset

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

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

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

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

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

### *Lamotriigiinihoidon aloittaminen potilaalle, joka saa hormonaalista ehkäisyvalmistetta*

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

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

Lamotrigiinin ylläpitoannosta ei ehkä tarvitse muuttaa.

#### Käyttö atatsanaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

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

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

#### Käyttö lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

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

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

#### Vanhukset (yli 65 v)

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

#### Munuaisten vajaatoiminta

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

#### Maksan vajaatoiminta

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

#### Antotapa

Lamotrigin ratiopharm dispergoituvat tabletit voidaan liuottaa pieneen määrään nestettä (vähintään niin paljon nestettä, että koko tabletti peittyy) tai niellä sellaisenaan pieneen nestemäärän kanssa.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

### Ihottuma

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

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

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

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

Lisäksi ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

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

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

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

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

Aseptinen meningiitti meni useimmissa tapauksissa ohi, kun lamotrigiinihoito lopetettiin, mutta palasi useimmissa tapauksissa, kun lamotrigiinihoito aloitettiin uudestaan. Uudelleenaloituksen yhteydessä oireet palasivat nopeasti ja ne olivat usein vakavampia kuin aikaisemmin. Lamotrigiinia ei saa aloittaa uudestaan potilaalle, joiden hoito on aikaisemmin lopetettu lamotrigiiniin liittyvän aseptisen meningiitin vuoksi.

### Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

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

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

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

### Kliinisen tilan huononeminen ja itsemurhavaara

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

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

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

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

### Hormonaaliset ehkäisyvalmisteet

#### *Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutus lamotrigiinin tehoon*

Etinyliestradioli/levonorgestreeli-yhdistelmävalmiste (30 mikrog/150 mikrog) on osoitettu lisäävän lamotrigiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, mistä on aiheutunut lamotrigiinipitoisuuksien laskeminen (ks. kohta 4.5). Lamotrigiinipitoisuuksien laskuun on liittynyt kouristuksia. Annoksen asteittaisen nostamisen jälkeen maksimaalisen hoidollisen vasteen saamiseksi tarvitaan suurempia lamotrigiiniannoksia (jopa kaksinkertaisia). Kun hormonaalisen ehkäisyvalmisteiden käyttö lopetetaan, lamotrigiinin puhdistuma voi puoliintua. Nousseisiin lamotrigiinipitoisuuksiin voi liittyä annosriippuvia haittavaikutuksia. Potilaita on seurattava tämän varalta.

Naisille, jotka eivät saa lamotrigiinin glukuronidaatiota indusoivia lääkkeitä ja jotka käyttävät hormonaalista ehkäisyvalmistetta, johon kuuluu viikon tauko vaikuttavien aineiden käytössä (esim. lääkkeetön viikko), lamotrigiinipitoisuudet nousevat vähitellen ja ohimenevästi tämän viikon aikana (ks. kohta 4.2). Tämän

suuruisiin lamotrigiinipitoisuuksien muutoksiin voi liittyä haittavaikutuksia. Sen vuoksi on syytä harkita ensisijaisesti sellaisen ehkäisyn käyttöä, johon ei liity taukoviikkoa (esim. jatkuvasti otettavaa hormonaalista ehkäisyvalmistetta tai ei-hormonaalista ehkäisyä).

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

#### *Lamotrigiinin vaikutus hormonaalisiin ehkäisyvalmisteisiin*

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

#### Dihydrofolaattireduktaasi

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

#### Munuaisten toimintahäiriö

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

#### Potilaat, jotka saavat muita lamotrigiinia sisältäviä valmisteista

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

#### Brugada-tyyppinen EKG

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

#### Lasten kehittyminen

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

#### Epilepsiaan liittyvät varoimet

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

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

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

Myoklooniset kohtaukset voivat pahentua lamotrigiinin vaikutuksesta.

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

Lapsilla, jotka saavat hoitoa tyypillisten poissaolo-kohtausten hoitoon, teho ei välttämättä säily kaikilla potilailla.

### Kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyvät varotoimet

#### *Alle 18-vuotiaat lapset ja nuoret*

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

### Apuaineet

#### *Sorbitoli (E420)*

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

#### *Natrium*

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

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Lääkkeet, joilla on osoitettu kliinisesti merkittävää vaikutusta lamotrigiinin metaboliaan, on listattu taulukossa 6. Tarkemmat annosteluohjeet näille lääkkeille löytyvät kohdasta 4.2.

### Taulukko 6: Muiden lääkkeiden vaikutus lamotrigiinin glukuronidoitumiseen

<b>lääkkeet, jotka estävät lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi</b>	<b>lääkkeet, jotka indusoivat lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi</b>	<b>lääkkeet jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronidaatiota merkittävästi</b>
--	---	--

Valproaatti	Fenytoiini Karbamatsepiini Fenobarbitaali Primidoni Rifampisiini Lopinaviiri/ritonaviiri Etinyylestradioli/ levonorgestreeli yhdistelmä ** Atatsanaviiri/ritonaviiri*	Okskarbatsepiini Felbamaatti Gabapentiini Levetirasetami Pregabaliini Topiramaatti Tsonisamidi Litium Bupropioni Olantsapiini Aripipratsoli Lakosamidi Perampaneeli
-------------	---	---

\* Katso annosohjeet kohdasta 4.2

\*\* Muita ehkäisytabletteja ja hormonikorvaushoitoja ei ole tutkittu, vaikka ne voivat vaikuttaa lamotrigiinin farmakokinetiikkaan samalla tavalla (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

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

#### Epilepsialääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

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

Kirjallisuudessa on raportteja siitä, että lamotrigiinipitoisuudet ovat alentuneet, kun lamotrigiinia on annettu yhdistelmänä okskarbatsapiinin kanssa. Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä prospektiivisessä tutkimuksessa, jossa käytettiin annoksia 200 mg lamotrigiinia ja 1200 mg okskarbatsepiinia, okskarbatsepiini ei kuitenkaan muuttanut lamotrigiinin metaboliaa eikä lamotrigiini muuttanut okskarbatsepiinin metaboliaa. Sen vuoksi niiden potilaiden kohdalla, jotka saavat samanaikaisesti okskarbatsepiinia, on noudatettava yhdistelmähoitoa koskevia annostusohjeita potilaille, jotka eivät saa valproaattia eivätkä lamotrigiinin glukuronidaatiota indusioivia lääkkeitä (ks. kohta 4.2).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

#### Psykoaktiivisiin lääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa 15 mg olantsapiinia pienensi lamotrigiinin AUC:tä keskimäärin 24 % ja alensi  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 20 %. Tämän suuruisella vaikutuksella ei yleensä oleteta olevan kliinistä merkitystä. 200 mg:n annos lamotrigiinia ei vaikuttanut olantsapiinin farmakokinetiikkaan.

Toistuvilla 400 mg:n vuorokausiannoksilla lamotrigiinia suun kautta ei ollut kliinisesti merkitsevää vaikutusta yksittäisen 2 mg:n risperidoniannoksen farmakokinetiikkaan 14 terveellä vapaaehtoisella aikuisella. Kun 2 mg risperidonia annettiin yhdessä lamotrigiinin kanssa, 14 vapaaehtoisesta 12 raportoi uneliaisuutta ja vain yksi 20:sta, kun risperidonia annettiin yksinään. Kun lamotrigiinia annettiin yksinään, yksikään ei raportoinut uneliaisuutta.

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

*In vitro* tutkimukset osoittivat, että lamotrigiinin ensisijaisen metaboliitin, 2-N-glukuronidin, muodostuminen estyi aavistuksen verran, kun lamotrigiinia annettiin samanaikaisesti amitriptyliinin, bupropionin,



klonatsepaamin, haloperidolin tai loratsepaamin kanssa. Nämä tutkimukset viittaavat myös siihen, että lamotrigiinin metabolia ei todennäköisesti esty seuraavien lääkeaineiden vaikutuksesta: klotsapiini, fluoksetiini, feneltsiini, risperidoni, sertralini ja tratsodoni. Lisäksi tutkimus, jossa selvitettiin bufuralolin metaboliaa käyttäen ihmisen maksan mikrosomivalmisteita, viittasi siihen, että lamotrigiini ei heikentäisi sellaisten lääkkeiden puhdistumaa, jotka metaboloituvat pääasiassa CYP2D6:n välityksellä.

#### Ehkäisytabletteihin liittyvät yhteisvaikutukset

##### *Hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden vaikutus lamotrigiinin farmakokinetiikkaan*

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

##### *Lamotrigiinin vaikutus hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden farmakokinetiikkaan*

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

#### Muihin lääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

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

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

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

*In vitro* -arvioinnin tulokset osoittavat, että lamotrigiini, mutta ei sen N(2)-glukuronidimetaboliitti, on orgaanisen välittäjäaine 2:n (OCT 2) estäjä pitoisuuksina, jotka voivat olla kliinisesti relevantteja. Nämä tiedot osoittavat, että lamotrigiini on OCT 2:n estäjä. Lamotrigiinin  $IC_{50}$ -arvo on 53,8  $\mu$ M. Lamotrigiinin antaminen samanaikaisesti sellaisten munuaisten kautta erittyvien lääkkeiden kanssa, jotka ovat OCT 2:n

substraatteja (esim. metformiini, gabapentiini ja varenikliini), voi lisätä näiden lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa.

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

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

##### Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

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

##### Lamotrigiiniin liittyvät riskit

###### *Raskaus*

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

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

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

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

###### *Imetys*

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

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

###### *Hedelmällisyys*

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

## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

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

## 4.8 Haittavaikutukset

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

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

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

kohde-elin	haittavaikutus	yleisyys
Veri ja imukudos	Hematologiset poikkeamat <sup>1</sup> , mm. neutropenia, anemia, trombositopenia, pansytopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi	Hyvin harvinainen
	Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) (ks. Kohta 4.4)	Hyvin harvinainen
	Lymfadenopatia <sup>1</sup>	Tuntematon
Immuunijärjestelmä	Yliherkkyysoireyhtymä <sup>2</sup> (johon liittyy seuraavia oireita: kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus, veri- ja maksa-arvojen poikkeavuudet, DIC-oireyhtymä, useiden elinten toiminnan pysähtyminen)	Hyvin harvinainen
	Hypogammaglobulinemia	Tuntematon
Psykkiset häiriöt	Aggressio, ärtyneisyys	Yleinen
	Sekavuus, hallusinaatiot, nykimiset	Hyvin harvinainen
	Painajaiset	Tuntematon
Hermosto	Päänsärky <sup>†§</sup>	Hyvin yleinen
	Uneliaisuus <sup>†§</sup> , heitehuimaus <sup>†§</sup> , vapina <sup>†</sup> , unettomuus <sup>†</sup> , levottomuus <sup>§</sup>	Yleinen
	Ataksia <sup>†</sup>	Melko harvinainen
	Nystagmus <sup>†</sup>	Harvinainen
	Horjuminen, liikehäiriöt, parkinsonismin paheneminen <sup>3</sup> , ekstrapyramidaalioireet, koreoatetoosi <sup>†</sup> , kouristusten lisääntyminen	Hyvin harvinainen
	Aseptinen meningiitti (ks. kohta 4.4)	Harvinainen
Silmät	Kahtena näkeminen <sup>†</sup> , epätarkka näkö <sup>†</sup>	Melko harvinainen

	Konjunktiviitti	Harvinainen
Ruoansulatuselimistö	Pahoinvointi <sup>†</sup> , oksentelu <sup>†</sup> , ripuli <sup>†</sup> , suun kuivuminen <sup>§</sup>	Yleinen
Maksa ja sappi	Maksan toiminnanvajausta, maksan toimintahäiriö <sup>4</sup> , nousseet maksa-arvot	Hyvin harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	Ihottuma <sup>5†§</sup>	Hyvin yleinen
	Hiustenlähtö	Melko harvinainen
	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>§</sup>	Harvinainen
	Toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Hyvin harvinainen
	Lääkkeeseen liittyvä yleisoireinen eosinofiilinen reaktio	Hyvin harvinainen
Luusto, lihakset ja sidekudos	Nivelkipu <sup>§</sup>	Yleinen
	Lupuksenkaltaiset reaktiot	Hyvin harvinainen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Väsymys <sup>†</sup> , kipu <sup>§</sup> , selkäkipu <sup>§</sup>	Yleinen

### Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

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

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

Ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

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

Ihottumaa on raportoitu myös osana yliherkkyyssyndroomaa, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto (ks. Immuunijärjestelmän häiriöt\*\*).

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

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi

Farmakologisten tutkimusten perusteella lamotrigiini näyttää olevan jänniteherkkien natriumkanavien käytöstä ja jännitteestä riippuva salpaaja. Se salpaa pitkittyneet toistuvat impulssit neuroneissa ja estää glutamaatin (aminohappo, jolla on suuri merkitys epileptisten kohtausten synnyssä) vapautumista. Ilmeisesti nämä ominaisuudet saavat aikaan lamotrigiinin kouristuksia estävät ominaisuudet. Sen sijaan mekanismeja, joilla lamotrigiini saa aikaan terapeuttisen vaikutuksensa kaksisuuntaisessa mielialahäiriössä, ei ole selvitetty, vaikkakin sen vaikutus jänniteherkkiin natriumkanaviin lienee tärkeää.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

Tutkimuksissa, jotka on kehitetty lääkkeiden keskushermostovaikutusten selvittämiseksi, tulokset 240 mg lamotrigiiniannoksen antamisesta terveille vapaaehtoisille eivät poikenneet plasebolla saaduista tuloksista,

kun sen sijaan sekä 1000 mg fenytoinia että 10 mg diatsepaamia kumpikin heikensi visuaalista motorista koordinaatiota ja silmän liikkeitä merkitsevästi, lisäsivät kehon huojuntaa ja saivat aikaan subjektiivista väsymyksen tunnetta.

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

### Kliininen teho ja turvallisuus

#### *Kliininen teho ja turvallisuus 1–24 kuukautta vanhoilla lapsilla*

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

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

#### *Kliininen teho ja turvallisuus Lennox–Gastaut’n oireyhtymässä*

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

#### *Kliininen teho mielialamuutosten estämisessä potilailla, joilla on kaksisuuntainen mielialahäiriö*

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

Tutkimus SCAB2003 oli satunnaistettu kaksoissokkoutettu, plasebo- ja litiumkontrolloitu monikeskustutkimus, jossa käytettiin kiinteitä annoksia. Tutkimuksessa arvioitiin relapsien ja uusien depressio- ja/tai manivaiheiden pitkäaikaista estoa potilailla, joilla on tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja joilla oli ollut äskettäin tai oli parastaikaa vakava depressiovaihe. Kun potilaiden tila oli saatu vakiinnutetuksi käyttäen lamotrigiinia joko monoterapiana tai yhdistelmähoidossa, potilaat jaettiin satunnaistetusti seuraaviin viiteen hoitoryhmään: lamotrigiini (50, 200, 400 mg/vrk), litium (pitoisuudet seerumissa 0,8–1,1 mmol/l) tai plasebo enintään 76 viikon ajaksi (= 18 kuukaudeksi). Ensisijainen päätetapahtuma oli ”aika ensimmäiseen interventioon mielialaepisodin vuoksi” (TIME). Interventio oli joko lisälääkitys tai sähköshokkihoito. Tutkimuksessa SCAB2006 käytettiin samaa rakennetta kuin tutkimuksessa SCAB2003, mutta se erosi tästä siinä, että vertailtavat lamotrigiiniannokset olivat joustavia (100–400 mg/vrk). Siihen otetuilla potilailla oli tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö ja heillä oli ollut äskettäin tai oli parastaikaa maaninen vaihe. Tulokset esitetään taulukossa 7.

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

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

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

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

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

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

#### Tutkimus lamotrigiinin vaikutuksesta sydämen johtoratajärjestelmään

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

## **5.2 Farmakokineetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Lamotrigiini sitoutuu plasman proteiineihin noin 55 %:sti; on hyvin epätodennäköistä, että syrjäytyminen plasman proteiineista aiheuttaisi toksisuutta. Jakautumistilavuus on 0,92–1,22 l/kg.

### Biotransformaatio

UDP-glukuronyylitransferaasit vastaavat lamotrigiinin metaboliasta.

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

### Eliminaatio

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

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

### Lineaarisuus

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

### Erityisryhmät

#### *Lapset*

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

#### *2 – 26 kuukautta vanhat lapset*

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

#### *Vanhukset*



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

#### *Munuaisten vajaatoiminnasta kärsivät potilaat*

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

#### *Maksan vajaatoiminnasta kärsivät potilaat*

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

Nuorilla rotilla havaittiin vaikutuksia Biel maze -kokeessa, lievä viivästyminen esinahan taakse vetämisessä ja emättimen avautumisessa sekä pienentynyt syntymänjälkeinen painon nousu F1 eläimillä annoksilla, jotka olivat noin kaksinkertaisia verrattuna aikuisten kliinisiin altistuksiin.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Kalsiumkarbonaatti  
Sorbitoli (E 420)  
Silikonoitu mikrokiteinen selluloosa  
(sisältäen mikrokiteistä selluloosaa ja vedetöntä kolloidista piidioksidia)  
Krospovidoni  
Maissitärkkelys  
Talkki  
Mustaherukanmakuinen aromiaine  
(sisältäen maltodekstriiniä, modifioitua maissitärkkelystä, luontaisia ja keinotekoisia aromiaineita)  
Sakkariininaatrium  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Natriumstearyylifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

60 kuukautta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

Alumiini/PVC/Aclar läpipainopakkaus

Pakkaus koot:

*25 mg dispergoituvat tabletit:*

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

*50 mg, 100 mg ja 200 mg dispergoituvat tabletit:*

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

Kaikkia pakkaus kokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH  
Graf-Arco-Strasse 3  
89079 Ulm  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

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

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.7.2004  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.7.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

22.9.2020