

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamostad 5 mg dispergoituva tabletti
Lamostad 25 mg dispergoituva tabletti
Lamostad 50 mg dispergoituva tabletti
Lamostad 100 mg dispergoituva tabletti
Lamostad 200 mg dispergoituva tabletti

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Lamostad 5 mg dispergoituva tabletti
Yksi dispergoituva tabletti sisältää 5 mg lamotrigiinia
Lamostad 25 mg dispergoituva tabletti
Yksi dispergoituva tabletti sisältää 25 mg lamotrigiinia
Lamostad 50 mg dispergoituva tabletti
Yksi dispergoituva tabletti sisältää 50 mg lamotrigiinia
Lamostad 100 mg dispergoituva tabletti
Yksi dispergoituva tabletti sisältää 100 mg lamotrigiinia
Lamostad 200 mg dispergoituva tabletti
Yksi dispergoituva tabletti sisältää 200 mg lamotrigiinia

Apuaineet, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti

Lamostad 5 mg: Valkoinen, pyöreä, kaksoiskupera tabletti, jossa jakouurre toisella puolella.
Lamostad 25 mg: Valkoinen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”25”.
Lamostad 50 mg: Valkoinen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”50”.
Lamostad 100 mg: Valkoinen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”100”.
Lamostad 200 mg: Valkoinen, pyöreä, tasainen tabletti, jossa toisella puolella merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aikuiset ja nuoret:

Monoterapiana epilepsiassa:

- osittaiset kohtaukset
- yleistyvät kohtaukset
 - o primaaristi yleistyvät kohtaukset
 - o sekundaariset toonis-klooniset kohtaukset

Aikuiset ja nuoret:

Lisäterapiana epilepsiassa:

- osittaiset kohtaukset
- yleistyvät kohtaukset
 - o *primaaristi yleistyvät kohtaukset*
 - o sekundaariset toonis-klooniset kohtaukset

- Lennox-Gastautin oireyhtymä, kun muut saatavana olevat epilepsialääkeyhdistelmät eivät tehoa .

2-12-vuotiaat lapset:

Lisäterapiana epilepsiassa:

- osittaiset kohtaukset
- yleistyvät kohtaukset
 - o *primaaristi yleistyvät kohtaukset*
 - o sekundaariset toonis-klooniset kohtaukset
- Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvät kohtaukset

Aloitus vain epilepsian hoitoon perehtyneen neurologin tai lasten neurologin toimesta, tai käytettäväksi neurologian ja vastaavan alan toimiyksikössä.

4.2 Annostus ja antotapa

Lapsipotilaiden painoa on seurattava ja annosta tarvittaessa muutettava painon muuttuessa. Jos (esim. lapsilla tai potilailla, joilla on maksasairaus) annostusta ei voida toteuttaa täysillä tableteilla eikä 5 mg:n tabletin puoliskoilla, annoksena käytetään pienempää täysien/puolten tablettien määrää.

Jos potilaalta jätetään jokin samanaikaisesti käytetty epilepsialääke pois siirryttäessä lamotrigiinimonoterapiaan tai jos muita epilepsialääkkeitä lisätään lamotrigiinia saavan potilaan hoitoon, on otettava huomioon, mitä vaikutuksia tällä voi olla eri vaikuttavien aineiden ja myös lamotrigiinin farmakokinetiikkaan (ks. 4.5).

Jotta ihottuman riski vältettäisiin, alkuannosta ja sitä seuraavan annoksen suurentamissuositusta ei saa ylittää (ks. 4.4).

Aikuiset ja nuoret

Monoterapia (ks. taulukko 1)

Yksin käytettynä lamotrigiinin aloitusannos on 25 mg kerran vuorokaudessa kahden viikon ajan, jonka jälkeen annos on 50 mg kerran vuorokaudessa 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta suurennetaan korkeintaan 50 - 100 mg kerrallaan joka 1. – 2. viikko, kunnes saavutetaan paras mahdollinen vaste. Tavallinen ylläpitoannos on 100 - 200 mg/vrk annettuna joko kerran vuorokaudessa tai jaettuna kahteen annokseen. Joillakin potilailla on haluttu vaste saavutettu vasta 500 mg:n vuorokausiannoksella .

Käytettäessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa (ks. taulukko 1)

Potilaat, jotka saavat valproaattia toisten epilepsialääkkeiden kanssa tai niitä ilman (ks. 4.5)

Alkuannos on 25 mg joka toinen päivä 2 viikkoa, jonka jälkeen 25 mg/vrk kerran vuorokaudessa 2 viikkoa. Sen jälkeen annosta tulee suurentaa enintään 25-50 mg:lla joka 1.-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 100-200 mg/vrk yhtenä tai kahtena jaettuna annoksena. Joillakin potilailla on haluttu vaste saavutettu vasta 500 mg:n vuorokausiannoksella.

Potilaat, jotka saavat muita epilepsialääkkeitä tai muita vaikuttavia aineita, jotka indusoivat lamotrigiinin metaboliaa toisten epilepsialääkkeiden paitsi valproaatin kanssa tai niitä ilman (ks. 4.5)

Alkuannos on 50 mg/vrk kerran vuorokaudessa 2 viikkoa, jonka jälkeen 100 mg/vrk jaettuna 2 annoksena 2 viikkoa. Sen jälkeen annosta tulee suurentaa enintään 100 mg:lla joka 1.-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 200-400 mg/vrk kahtena jaettuna annoksena. Joillakin potilailla on haluttu vaste saavutettu vasta 500-700 mg:n

vuorokausiannoksella.

Potilaat, jotka saavat okskarbatsepiiniä ilman muita vaikuttavia aineita, jotka vaikuttavat lamotrigiinin metaboliaan (ks. 4.5)

Alkuannos on 25 mg kerran vuorokaudessa 2 viikkoa, jonka jälkeen 50 mg kerran vuorokaudessa 2 viikkoa. Sen jälkeen annosta tulee suurentaa enintään 50-100 mg:lla joka 1.-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 100-200 mg/vrk kerran vuorokaudessa tai kahtena jaettuna annoksena.

Taulukko 1

Lamotrigiiniannoksen suositeltava suurentaminen epilepsiaa sairastavilla aikuisilla ja nuorilla (kokonaisannos mg/vrk)

Hoito	Viikot 1 + 2	Viikot 3 + 4	Ylläpitoannos
Lamotrigiini yksin	25 mg (1 annos/vrk)	50 mg (1 annos/vrk)	100-200 mg (1 annos/vrk tai jaettuna 2 annokseen /vrk) Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 50-100 mg joka 1.-2. viikko
Käytettäessä valproaatin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa tai ilman niitä	12.5 mg (25 mg joka toinen päivä)	25 mg (1 annos/vrk)	100-200 mg (1 annos/vrk tai jaettuna 2 annokseen /vrk) Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 25-50 mg joka 1.-2. viikko
Käytettäessä entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden* kanssa yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden (ei valproaatin) kanssa	50 mg (1 annos/vrk)	100 mg (jaettuna 2 annokseen/vrk)	200-400 mg (jaettuna 2 annokseen/vrk) Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 100 mg joka 1.-2. viikko
Käytettäessä okskarbatsepiinin kanssa ilman muita entsyymejä indusoivia tai estäviä aineita	25 mg (1 annos/vrk)	50 mg (1 annos/vrk)	100-200 mg (1 annos/vrk tai jaettuna 2 annokseen /vrk) Ylläpitoon annosta saa suurentaa enintään 50-100 mg joka 1.-2. viikko
*Esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni tai muut entsyymejä indusoivat aineet (ks. 4.5).			

2-12-vuotiaat lapset:

Käytettäessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa (ks. taulukko 2)

Lapset, jotka saavat valproaattia toisten epilepsialääkkeiden kanssa tai niitä ilman

Lamotrigiinin alkuannos on 0,15 mg/kg/vrk kerran vuorokaudessa 2 viikkoa, jonka jälkeen 0,3 mg/kg/vrk kerran vuorokaudessa 2 viikkoa. Sen jälkeen annosta saa suurentaa enintään 0,3 mg/kg:lla vuorokaudessa joka 1-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 1-5 mg/kg/vrk yhtenä annoksena tai kahtena jaettuna annoksena, suurimman annoksen ollessa 200 mg/vrk.

Lapset, jotka saavat entsyymejä indusoivia epilepsialääkkeitä tai muita entsyymejä indusoivia

vaikuttavia aineita muiden epilepsialääkkeiden paitsi valproaatin kanssa tai niitä ilman

Lamotrigiinin aloitusannos on 0,6 mg/kg/vrk 2 viikon ajan 2 jaettuna annoksena, jonka jälkeen annosta suurennetaan tasolle 1,2 mg/kg/vrk jaettuna 2 annoksena 2 viikkoa. Tämän jälkeen annosta saa suurentaa enintään 1,2 mg/kg:lla vuorokaudessa joka 1.-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 5-15 mg/kg/vrk kahtena jaettuna annoksena, ja suurin annos on 400 mg/vrk.

Potilaat, jotka saavat okskarbatsepiiniä ilman entsyymejä indusoivia tai estäviä vaikuttavia aineita

Lamotrigiinin aloitusannos on 0,3 mg/kg/vrk kerran vuorokaudessa tai 2 jaettuna annoksena 2 viikon ajan, ja sen jälkeen 0,6 mg/kg/vrk kerran vuorokaudessa tai 2 jaettuna annoksena 2 viikon ajan. Sen jälkeen annosta saa suurentaa enintään 0,6 mg/kg joka 1.-2. viikko, kunnes paras mahdollinen vaste ilmenee. Tavallinen ylläpitoannos on 1-10 mg/kg/vrk kahtena jaettuna annoksena, ja suurin annos on 200 mg/vrk.

Taulukko 2

Lamotrigiini annoksen suositeltava suurentaminen yhdistelmähoidossa 2 – 12-vuotiailla lapsilla. (kokonaisannos mg/kg/vrk)

Hoito	Viikot 1 + 2	Viikot 3 + 4	Ylläpitoannos
Käytettäessä valproaatin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa tai ilman niitä	0,15 mg/kg** (1 annos/vrk)	0,3 mg/kg (1 annos/vrk)	1-5 mg/vrk (1 annos/vrk tai jaettuna 2 annokseen) Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 0,3 mg/kg joka 1.-2. viikko, ja suurin annos on 200 mg/vrk
Käytettäessä entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden* kanssa muiden epilepsialääkkeiden (ei valproaatin) kanssa tai ilman niitä	0,6 mg/vrk (jaettuna 2 annokseen)	1,2 mg/vrk (jaettuna 2 annokseen)	5-15 mg/kg (jaettuna 2 annokseen) Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 1,2 mg/kg joka 1.-2. viikko, ja suurin annos on 400 mg/vrk
Käytettäessä okskarbatsepiinin kanssa ilman muita entsyymejä indusoivia tai estäviä aineita	0,3 mg/kg (kerran vuorokaudessa tai jaettuna 2 annokseen)	0,6 mg/kg (kerran vuorokaudessa tai jaettuna 2 annokseen)	1-10 mg/kg (1 annos/vrk tai jaettuna 2 annokseen). Ylläpitoon vrk-annosta saa suurentaa enintään 0,6 mg/kg:lla joka 1.-2. viikko, ja suurin annos on 200 mg/vrk
* Esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni tai muut entsyymejä indusoivat aineet (ks. 4.5).			
**HUOM: Jos laskettu vuorokausiannos on alle 2,5 mg, Lamostad -tabletteja ei saa käyttää. Lapsen painosta riippuen annosta ei ehkä voida säätää tarkasti tämän lääkevalmisteiden myynnissä olevilla tablettikoilla.			

On todennäköistä, että 2 - 6 -vuotiaat potilaat tarvitsevat ylläpitoannoksia, jotka ovat suositeltavan annosvälin yläpäässä.

Alle 17 kg painaville lapsipotilaille ei ole mahdollista antaa tarkkaa alkuannosta tämän lääkevalmisteiden pienimmillä vahvuuksilla (koskee käytettäessä valproaatin kanssa).

Jos potilas saa epilepsialäkettä, jonka yhteisvaikutusta lamotrigiinin kanssa ei vielä tunneta, annosta suurennetaan kuten on suositeltu lamotrigiinin käytöstä valproaatin kanssa, ja sen jälkeen annosta suurennetaan, kunnes saavutetaan optimaalinen hoitovaste.

Erityiset potilasryhmät

Alle 2-vuotiaat lapset:

Lamotrigiinin käytöstä alle 2-vuotiailla lapsilla ei ole riittävästi tietoa.

Iäkkäät potilaat (yli 65-vuotiaat):

Suositusannosta ei tarvitse muuttaa. Lamotrigiinin farmakokinetiikka tässä ikäryhmässä ei poikkea muiden aikuisten farmakokinetiikasta.

Maksan vajaatoiminta: Aloitusannosta, annosten suurentamista ja ylläpitoannoksia on yleensä pienennettävä 50 %:lla potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on keskivaikkea (Child-Pugh-luokka B) ja 75 %:lla potilailla, joiden maksan vajaatoiminta on vaikeaa (Child-Pugh-luokka C). Annosten suurentaminen ja ylläpitoannokset on määritettävä hoitovasteen perusteella.

Annoksesta riippuen suositeltavaa annosta ei ehkä voidaan tarkkaan antaa maksan vajaatoimintaa sairastaville tämän lääkevalmisteen myynnissä olevilla tablettikoilla (ks. 5.2).

Munuaisten vajaatoiminta:

Lamotrigiinia on annettava varoen munuaisten vajaatoimintapotilaille. Jos potilaalla on loppuvaiheen munuaisten vajaatoiminta, lamotrigiinin alkuannoksessa on otettava huomioon hänen muut samanaikaisesti käyttämänsä lääkkeet. Pienempi ylläpitoannos voi olla tehokas, jos potilaan munuaisten vajaatoiminta on vaikeaa (ks. 4.4 ja 5.2).

Hormoniehkäisyvalmisteita käyttävät naiset:

(a) Lamotrigiinihoidon aloittaminen potilailla, jotka jo käyttävät hormoneihkäsyyvalmisteita: Vaikka ehkäisytablettien on todettu lisäävän lamotrigiinia puhdistumaa (ks. 4.4 ja 4.5), lamotrigiinin suositeltavaa annoksen suurentamista ei luultavasti tarvitse säätää erikseen vain ehkäisytablettien käytön takia. Annosta suurennetaan suositusten mukaan (ks. taulukko 1).

(b) Hormoniehkäisyvalmisteiden käytön aloittaminen potilailla, jotka jo käyttävät lamotrigiinia ylläpitoannoksilla EIVÄTKÄ käytä lamotrigiinin glukuronidaation indusoijia tai estäjiä: Lamotrigiinin ylläpitoannosta voi tarvita suurentaa jopa kaksinkertaiseksi potilaskohtaisen hoitovasteen mukaan (ks. 4.4 ja 4.5).

(c) Hormoniehkäisyvalmisteiden käytön lopettaminen potilailla, jotka jo käyttävät lamotrigiinia ylläpitoannoksilla EIVÄTKÄ käytä lamotrigiinin glukuronidaation indusoijia tai estäjiä: Lamotrigiinin ylläpitoannosta voi tarvita vähentää jopa 50 %:lla potilaskohtaisen hoitovasteen mukaan (ks. 4.4 ja 4.5).

Hoidon aloittaminen uudelleen

Kun lamotrigiinihoito aloitetaan uudelleen potilailla, jotka ovat keskeyttäneet sen, on tarkkaan arvioitava, miten annosta suurennetaan ylläpitoannokseksi, koska suuret ja suositeltavan suurentamisen määrän ylittävät alkuannokset ovat aiheuttaneet ihottumariskin (ks. 4.4). Mitä pitempi aika on kulunut hoidon keskeyttämisestä, sitä tarkemmin on arvioitava, miten annosta suurennetaan ylläpitoannokseksi. Jos hoidon keskeyttämisestä on kulunut yli viisi puoliintumisaikaa (ks. 5.2), lamotrigiinin annos yleensä suurennetaan ylläpitoannokseksi sopivan aikataulun mukaan.

Antamistapa

Ennen kuin potilas ottaa lamotrigiini-tabletin, sen on annettava liueta riittävässä määrässä vettä, kunnes on muodostunut homogeeninen dispersio. Potilas saa myös niellä tabletin kokonaisuina tai pureskella sen. Tabletit on paras ottaa aina samaan aikaan päivästä ennen ateriaa tai sen jälkeen.

Jos annostusta ei voida säätää sopivaksi tällä vahvuudella, lääkevalmistetta on saatavana muinakin vahvuuksina.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys lamotrigiinille tai lääkevalmisteeseen jollekin apuaineelle.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Ihoreaktiot

Lamotrigiinihoidon yhteydessä on raportoitu ihoreaktioita, yleensä ensimmäisten 8 viikon aikana lamotrigiinihoidon aloittamisesta. Suurin osa ihottumista on lieviä ja itsestään rajoittuvia. Joissakin harvoissa tapauksissa on ilmennyt vakavia ihottumia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (ks. 4.8).

Aikuisilla tehdyissä epilepsiatutkimuksissa vakavien ihottumien esiintyvyys suositelluilla annostuksilla on ollut noin 1/500, mutta tutkimukset viittaavat siihen, että sairaalahoitoa vaativan ihottuman ilmaantuvuus alle 12-vuotiailla lapsilla on suurempi (1/100-1/300). Stevens-Johnsonin oireyhtymänä raportoitujen ihoreaktioiden likimääräinen ilmaantuvuus aikuisilla ja nuorilla on ollut 1/1000.

Ihottuman ilmaantumista lapsille voidaan erehtyä luulemaan infektioksi. Lääkärin on syytä harkita lääkeainereaktion mahdollisuutta, jos lapselle kehittyy ihottuma ja kuumetta ensimmäisten kahdeksan hoitoviikon aikana.

Lisäksi ihottuman riski näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

- suuriin lamotrigiiniannoksiin ja annoksen suurentamiseen suositusta nopeammin (ks. 4.2).
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. 4.2 ja 4.5).

Kaikki potilaat (aikuiset ja lapset), joilla ilmenee ihottuma, on tutkittava välittömästi, ja lamotrigiinihoito on lopetettava välittömästi eikä sitä pidä aloittaa uudelleen, ellei ole selvää, että ihottuma ei liity lääkitykseen.

Ihottumaa on myös raportoitu osana yliherkkyysoireyhtymää, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto, mm. kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus ja veren ja maksan poikkeavuudet. Oireyhtymän vakavuus vaihtelee huomattavasti, ja se saattaa, tosin harvoin, johtaa DIC-oireyhtymään ja useiden elinten vajaatoimintaan. On tärkeää huomata, että potilaalla voi olla alussa yliherkkyysoireita (esim. kuumetta ja lymfadenopatiaa), vaikka ihottumaa ei esiinnykään. Jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmaantuu, potilaan on välittömästi hakeuduttava lääkärinhoitoon ja hänet on tutkittava ja lamotrigiinihoito lopetettava, ellei oireille ole muuta syytä.

Lamotrigiinin käytön lopettaminen

Lamotrigiinihoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa rebound-kohtauksia. Elleivät turvallisuuskohdat (esim. ihottuman ilmaantuessa) vaadi hoidon lopettamista välittömästi, hoito lopetetaan pienentämällä annosta vähitellen kahden viikon kuluessa.

Farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on otettava huomioon, jos hoidossa tapahtuu muutoksia (esim. lisätään tai otetaan pois muu epilepsialääke, ks. 4.2 ja 4.5). Joillakin potilailla lamotrigiini voi lisätä kohtausten määrää.

Foolihappometabolia

Lamotrigiini estää heikosti dihydrofolaattireduktaasia ja voi siten pitkäaikaishoidossa vaikuttaa foolihappometaboliaan (ks. 4.5).

Muut elimet

On raportoitu, että voimakkaat kouristuskohtaukset, kuten status epilepticus, voivat johtaa raskauden komplikaatioihin, usean elimen vajaatoimintaan ja DIC-oireyhtymään, aiheuttaen kuoleman joissakin tapauksissa. Vastaavia tapauksia on esiintynyt myös lamotrigiinihoidon yhteydessä.

Samanaikainen käyttö hormoniehkäisyvalmisteiden kanssa

Etinyyliestradioli/levonorgestreeli (30 mcg / 150 mcg) -yhdistelmän on todettu lisäävän lamotrigiinin puhdistumaa noin kaksikertaisesti, mikä aiheuttaa lamotrigiininipitoisuuden pienenemisen (ks. 4.5). Lamotrigiinin annosta on siksi ehkä säädetävä (ks. 4.2). Levonorgestrelin puhdistuma sekä seerumin FSH- ja LH-pitoisuudet lisääntyvät myös kohtalaisesti lamotrigiinihoidon yhteydessä (ks. 4.5). Lääke voi myös vaikuttaa ehkäisytehoon. Potilaita on siksi kehoitettava ilmottamaan välittömästi kuukautiskierrossa tapahtuneet muutokset.

Muita ehkäisytabletti- ja HRT-hoitoja ei ole tutkittu, vaikka ne voivat samaten vaikuttaa lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Hoidettaessa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on syytä noudattaa varovaisuutta, sillä lamotrigiinin puoliintumisaika saattaa pidentyä vaikeassa munuaisten vajaatoiminnassa. Myös glukuronimetaboliitin kumuloitumista voidaan odottaa tapahtuvan.

Maksan vajaatoiminta

Lamotrigiini poistuu elimistöstä pääasiassa maksan kautta. Farmakokineettisten tutkimusten tulosten perusteella on suositeltavaa säätää maksan vajaatoimintaa sairastavien annosta vajaatoiminnan vakavuuden mukaan (Child-Pugh-luokitus).

Hoidon aloittaminen uudelleen

On suositeltavaa, ettei lamotrigiinihoitoa aloiteta uudelleen potilailla, jotka ovat aikaisemmin lopettaneet lamotrigiinihoidon ihottuman takia, ellei mahdollinen hyöty ole selvästi suurempi kuin riskit (ks. 4.2).

Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä ja raskaana olevien naisten on syytä käyttää epilepsialääkkeitä monoterapiana, jos se vain on mahdollista, koska lasten epämuodostumien riski voi suurentua, jos yhdistelmähoitossa käytetään muitakin epilepsialääkkeitä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Lamotrigiinin vaikutus muiden lääkeaineiden farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet

Lamotrigiinin käyttöönoton on raportoitu aiheuttaneen keskushermostoon kohdistuvia haittavaikutuksia kuten pääsärkyä, pahoinvointia, näön samenemista, heitehuimausta, kahtena näkemistä ja ataksiaa potilailla, jotka ovat käyttäneet karbamatsepiinia. Nämä haittavaikutukset katoavat tavallisesti karbamatsepiinin annosta pienennettäessä.

Vaikka muiden epilepsialääkkeiden pitoisuuksissa plasmassa on ilmoitettu muutoksia, kontrolloiduissa tutkimuksissa ei ole todettu lamotrigiinin vaikuttavan muiden samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden pitoisuuksiin plasmassa. In-vitro-tutkimukset ovat osoittaneet, että lamotrigiini ei syrjäytä muita epilepsialääkkeitä proteiinien sitoutumispaikoista.

Hormoniehkäisyvalmisteet

16 vapaaehtoisella naisella tehdyssä tutkimuksessa vakaan tilan 300 mg:n lamotrigiiniannos ei vaikuttanut yhdistelmäehkäisytabletin etinyyliestradiolin farmakokinetiikkaan. Levonorgestrelin oraalisen puhdistuman todettiin lisääntyneen kohtalaisesti, mistä seurauksena oli 19 %:n pieneneminen levonorgestrelin AUC-arvossa ja 12 %:n C_{max}-arvossa. Seerumin FSH-, LH- ja estradioliarvoissa todettiin joillakin naisilla munasarjojen hormonitoiminnan suppression lievää heikkenemistä, vaikkakin seerumin progesteronin mittaukset eivät osoittaneet ovulaatioon liittyvän hormonitoiminnan merkkejä yhdelläkään 16 tutkimushenkilöstä.

Levonorgestrelin puhdistuman kohtalaisen lisääntymisen eikä seerumin FSH- ja LH-arvojen

muutosten vaikutusta munasarjojen hormonitoimintaan tunneta (ks. 4.4). Muiden kuin lamotrigiiniannosten kuin 300 mg/vrk vaikutuksia ei ole tutkittu eikä myöskään ole tutkittu muita naisten hoitoon tarkoitettuja hormonivalmisteita.

Muiden lääkkeiden vaikutus lamotrigiinin farmakokinetiikkaan

Epilepsialääkkeet, jotka indusoivat lääkkeitä metaboloivia entsyymejä (kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni), lisäävät lamotrigiinin metaboliaa ja voivat lisätä sen annostustarvetta (ks. 4.2).

Valproaatti vähentää lamotrigiinin metaboliaa ja lisää lamotrigiinin keskimääräistä puoliintumisaikaa melkein kaksinkertaisesti (ks. 4.2 ja 4.4).

Lääkkeet, jotka estävät merkittävästi lamotrigiinin glukuronidaatiota valproaatti	Lääkkeet, jotka indusoivat merkittävästi lamotrigiinin glukuronidaatiota karbamatsepiini fenytoini primidoni fenobarbitaali rifampisiini*** etinyyliestradioli/levonorgestreeliyhdistelmä*	Lääkkeet, jotka eivät estä tai indusoi merkittävästi lamotrigiinin glukuronidaatiota litium bupropioni olantsapiini okskarbatsepiini**
---	--	--

* Muita ehkäisytabletteja ja HRT-lääkkeitä ei ole tutkittu, vaikka ne voivat samalla tavoin vaikuttaa lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

** Terveillä vapaaehtoisilla aikuisilla tehdyssä tutkimuksessa, jossa käytettiin lamotrigiinia 200 mg/vrk ja okskarbatsepiinia 1200 mg/vrk, todettiin plasebon käyttöön verrattuna, että lamotrigiinin vakaan tilan C_{max} ja AUC(0-24) pienenevät 2 % ja 8%, vastaavasti. 90 % luottamusvälit osoittivat, että erot olivat -22% ja +8% AUC:n osalta (0-24) ja -15% ja +15% C_{max}-arvon osalta.

Haittavaikutuksia ilmoitettiin useammin okskarbatsepiiniä ja lamotrigiinia käytettäessä kuin kumpaakaan ainetta yksinään käytettäessä. Tavallisimmat haittavaikutukset olivat päänsärky, heitehuimaus, pahoinvointi ja uneliaisuus.

*** 10 terveellä vapaaehtoisella aikuisella miehellä tehdyssä tutkimuksessa rifampisiini lisäsi lamotrigiinin puhdistumaa ja lyhensi puoliintumisaikaa.

Hormonihäikäisyvalmisteet

Tutkimuksessa, jossa oli mukana 16 vapaaehtoista naista, jotka saivat ehkäisytablettiyhdistelmänä 30 mcg etinyyliestradiolia ja 50 mcg levonorgestrelia, todettiin noin kaksikertainen lisääntyminen lamotrigiinin kokonaispuhdistumassa, jolloin lamotrigiinin AUC-arvo pieneni keskimäärin 52 % ja C_{max} noin 39 %. Seerumin lamotrigiiniipitoisuudet suurenevät vähitellen lääkkeettömän (pillerittömän) viikon aikana, ja annosta edeltävät pitoisuudet olivat tämän lääkkeettömän viikon lopussa keskimäärin kaksi kertaa suuremmat kuin yhdistelmähoidon aikana.

Jos lamotrigiinin terapeuttinen teho on epävarmaa annoksen säätämisestä huolimatta, on harkittava muun kuin hormonaalisen ehkäisy menetelmän käyttöä.

Lääkärin on seurattava naisia, jotka aloittavat tai lopettavat ehkäisytablettien käytön lamotrigiinihoidon aikana.

Psykykenlääkkeet

Litumin farmakokinetiikka ei muuttunut 20 terveellä vapaaehtoisella, joille annettiin 2 g vedetöntä litiumglukonaattia kahdesti vuorokaudessa 6 päivän ajan, kun heille annettiin samanaikaisesti lamotrigiinia 100 mg/vrk.

Kun bupropionia annettiin useita annoksia suun kautta, tämä ei vaikuttanut tilastollisesti merkittävästi lamotrigiinin kerta-annoksen farmakokinetiikkaan 12 koehenkilöllä ja suurensi vain vähän lamotrigiiniglukuronidin AUC-arvoa.

In vitro -inhibitiotutkimuksissa todettiin, että lamotrigiinin päämetaboliitin, 2-N-glukuronidin muodostumiseen vaikutti vain vähän samanaikainen inkubaatio amitriptyliinin, bupropionin, klonatsepaamin, haloperidolin ja loratsepaamin kanssa. Ihmisen maksan mikrosomeissa tapahtuvaa bufuralolin metaboliaa koskevat tutkimustiedot viittaavat siihen, että lamotrigiini ei vähennä pääasiassa CYP2D6:n eliminoimien lääkkeiden puhdistumaa. In vitro -kokeiden tulokset viittaavat myös siihen, etteivät klotsapiini, fluoksetiini, fenelstiini, risperidoni, sertraliini tai tratsodoni todennäköisesti vaikuta lamotrigiinin puhdistumaan. On kuitenkin raportoitu, että sertraliini voi lisätä lamotrigiinin toksisuutta suurentamalla lamotrigiinipitoisuutta plasmassa.

Foolihappo

Yhteisvaikutus foolihapon metabolian kanssa (ks. 4.4 ja 4.6).

Pitkäaikaisessa lamotrigiinin käytössä ihmisillä tämä ei vaikuttanut merkittävästi hemoglobiinipitoisuuksiin, punasolujen keskimääräiseen tilavuuteen eikä seerumin tai punasolujen foolihappopitoisuuksiin 1 vuoden aikana eikä punasolujen foolihappopitoisuuksiin 5 vuoden aikana.

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Epilepsiaan ja epilepsialääkkeisiin liittyvä riski yleensä

Tiedetään, että epilepsialääkkeitä käyttävien ja epilepsiaa sairastavien äitien vastasyntyneillä lapsilla on tavallista useammin kehityshäiriöitä, kuten sydämen epänormaaliutta ja kallon ja kasvojen häiriöitä. Usean epilepsialääkkeen käyttö raskauden aikana voi lisätä sikiön epämuodostumien riskiä ja sitä olisi siksi vältettävä, ellei se ole välttämätöntä riski/hyöty-suhteen arvioinnin kannalta.

Lamotrigiinin liittyvä riski

Lamotrigiinin käytöstä raskauden aikana on vasta vähän tietoa. Lamotrigiini läpäisee istukan merkittävässä määrin, sillä muutamalla altistuneella vastasyntyneellä on mitattu terapeuttisia tasoja vastaavia lamotrigiinipitoisuuksia plasmassa. Lamotrigiinia ei ole syytä käyttää raskauden aikana, ellei äidille mahdollisesti koitua hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Kohtausten estohoidon vähentäminen tai lopettaminen voi aiheuttaa äidille ja sikiölle merkittävän riskin, joka on todennäköisesti suurempi kuin mikään epämuodostumien riski.

Eläintutkimuksissa ei ole todettu teratogeenisiä vaikutuksia (ks. 5.3). Lamotrigiini estää hieman dihydrofoolihapporeduktaasia ja voi siten teoreettisesti lisätä alkion ja sikiön vaurioriskiä pienentämällä foolihappopitoisuuksia. Foolihapon käyttöä raskautta suunniteltaessa tai raskauden alussa voidaan harkita.

Raskauden aikana tapahtuvat fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa lamotrigiinin pitoisuuksiin ja/tai sen terapeuttiseen tehoon. Lamotrigiinin pitoisuuksien on raportoitu pienentyneen raskauden aikana. Lamotrigiinia saavia raskaana olevia naisia on seurattava huolellisesti.

Imetys

Lamotrigiinin käytöstä imetyksen aikana on vain vähän tietoa.

Lamotrigiini erittyy äidinmaitoon ja imettävän lapsen seerumissa todetaan pitoisuuksia, jotka ovat tavallisella terapeuttisella tasolla äidissä. Imettävien äitien pitäisi siksi imettää vain, kun lapseen kohdistuvat haitat ja hyöty on tarkkaan arvioitu, tai lopettaa imettäminen. Jos lasta imetetään, häntä on tarkkailtava mahdollisten haittavaikutusten varalta.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lamotrigiini voi vaikuttaa heikentävästi reaktiokykyyn. Tämä on otettava huomioon tilanteissa, joissa vaaditaan tarkkuutta, kuten autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on lueteltu seuraavan konvention mukaan:

erittäin yleinen (>1/10),
yleinen (>1/100, <1/10),
melko harvinainen (>1/1000, <1/100),
harvinainen (>1/10 000, <1/1,000),
erittäin harvinainen (<1/10 000), mukaan lukien erillisraportit.

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Ihon ja ihonalaiskerrosten häiriöt	ihottuma ¹⁾			Stevens-Johnsonin oireyhtymä	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Veren ja immunestijärjestelmän häiriöt					hematologiset poikkeamat ²⁾
Immuunijärjestelmän häiriöt					yliherkkysoireyhtymä
Psyykkiset häiriöt		ärtyneisyys	aggressiivisuus		nykimisoire, hallusinaatiot, sekavuus
Hermoston häiriöt	päänsärky, heitehumaus	uneliaisuus, unettomuus, vapina, nystagmus, ataksia	ataksia		kiihtymys, horjuminen, liikehäiriöt, parkinsonismin paheneminen, ekstrapyramidaalioireet, koreoatetooosi, kouristusten lisääntyminen ³⁾
Silmäsairaudet	kahtena näkeminen, näön sameneminen			konjunktiviitti	
Ruuansulatuskanavan häiriöt		mahavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli			
Maksa- ja sappihäiriöt					maksa-arvojen suureneminen, maksan toimintahäiriö, maksan vajaatoiminta ⁴⁾
Tuki- ja liikuntaelimestön ja sidekudosten häiriöt					lupuksen kaltaiset reaktiot
Yleisluontoiset häiriöt		väsytys			

1) Kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa, joissa lamotrigiinia annettiin lisälääkkeenä, 10 %:lla lamotrigiiniipotilaista ja 5 %:lla plaseboa saaneista potilaista esiintyi ihottumia. Ihottuma aiheutti lamotrigiinihoidon keskeyttämisen 2 %:lla potilaista. Ihottuma on yleensä makulopopulaarista ja ilmaantuu tavallisesti kahdeksan viikon kuluessa hoidon aloittamisesta ja paranee, kun lääkitys lopetetaan. (ks. 4.4)

Vakavat ihottumat ovat yleisiä lapsilla (1 %) ja aikuisilla melko harvinaisia (0,3 %). Ihottumat ovat yleisempiä silloin, kun lamotrigiinia käytetään yhdistelmässä muiden epilepsialääkkeiden kanssa. Vakavia, potentiaalisesti hengenvaarallisia ihottumia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä (Lyellin oireyhtymää), on raportoitu harvoin. Vaikka useimmat potilaat paranevat, kun lääkehoito lopetetaan, joillekin potilaille voi jäädä pysyviä arpimuodostumia, ja yksittäisiä kuolemantapauksia on raportoitu. (ks. 4.4)

Ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

- suuriin lamotrigiiniannoksiin ja annoksen suurentamiseen suositusta nopeammin (ks. 4.2).
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. 4.2).

Ihottumaa on myös raportoitu osana yliherkkyysoireyhtymää, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto (kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus sekä veren ja maksan häiriöt, DIC-oireyhtymä ja useiden elinten vajaatoiminta, ks. 4.4).

2) Hematologiset häiriöt (neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia, pansytopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi) voivat liittyä tai olla liittymättä yliherkkyysoireyhtymään.

3) Lamotrigiiniin on raportoitu voivan pahentaa parkinsonismin oireita potilailla, joilla on tämä tauti, ja yksittäisiä raportteja on julkaistu ekstrapyramidaalisista vaikutuksista ja koreoatetoosista potilailla, joilla ei ole Parkinsonin tautia.

4) Maksan toimintahäiriö on yleensä liittynyt yliherkkyysreaktioihin, mutta on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joihin ei ole liittynyt selviä yliherkkyysoireita.

Tiedot lamotrigiiniin vaikutuksista lasten kasvuun, kehitykseen ja kognitiivisiin toimintoihin ovat vielä puutteelliset.

4.9 Yliannostus

Oireet:

On raportoitu tapauksia, joissa potilas on ottanut 10 - 20 -kertaa suurinta terapeutista annosta suurempia. Yliannoksesta seuranneita oireita ovat olleet nystagmus, ataksia, tajunnan tason lasku ja kooma. EKG-muutoksia (QRS-kompleksin lievä leveneminen ja PR-ajan piteneminen) voi ilmetä.

Hoito:

Jos potilas saa yliannoksen lamotrigiinia, hänet on syytä ottaa sairaalahoitoon tarkkailuun ja antaa hänelle tarvittavaa tukihoidoa. Mahahuuhdeltu ja lääkehiili saattavat olla aiheellisia, jos epäillään myrkytystä. Yliannostuksen hoitamisesta hemodialyysillä ei ole kokemusta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavalla 6 potilaalla, joita oli dialysoitu 4 tuntia, eliminoitiin lamotrigiinista 20 %.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Muut epilepsialäkkeet
ATC-koodi: N03A X09

Vaikutustapa:

Farmakodynaamisten tutkimusten perusteella lamotrigiini näyttää olevan jänniteherkkien natriumkanavien salpaaja. Se salpaa viljellyissä neuroneissa jännitteestä riippuvat pitkittyneet toistuvat impulssit ja estää glutamaatin (aminohappo, jolla on suuri merkitys epileptisten kohtausten synnyssä) patologisen vapautumisen, sekä estää glutamaatin aiheuttamia aktiopotentiaalien purkauksia.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamotrigiini imeytyy suolistosta nopeasti ja kokonaan, ilman merkittävää ensikierron metaboliaa. Pitoisuus plasmassa on suurimmillaan 2-3 tuntia perorallisen antamisen jälkeen. Vakaassa tilassa ilmenee suuria yksilöiden välisiä eroja huippupitoisuuksissa plasmassa. Ateriointi viivyyttää hieman

suurimman pitoisuuden saavuttamista mutta ei vaikuta imeytymisasteeseen. Farmakokinetiikka on lineaarista 450 mg:aan saakka, joka on suurin tutkittu kerta-annos.

Jakautuminen

Lamotrigiiniin sitoutuu plasman proteiineihin 55 %. On hyvin epätodennäköistä, että syrjäytyminen plasman proteiineista aiheuttaisi toksisuutta. Jakautumistilavuus on noin 0,92 - 1,22 l/kg.

Metabolia

Lamotrigiini indusoi vähäisessä määrin omaa metaboliaansa annoksesta riippuen. Tämä lyhentää puoliintumisaikaa vakaassa tilassa 25 %, kun lääkettä annetaan 150 mg kahdesti vuorokaudessa. Ei ole kuitenkaan osoitettu, että lamotrigiini vaikuttaisi muiden epilepsialääkkeiden farmakokinetiikkaan. Tutkimustiedot viittaavat siihen, että yhteisvaikutukset lamotrigiinin ja sellaisten lääkkeiden välillä, joita sytokromin P450 entsyymit metaboloivat, ovat epätodennäköisiä. UDP-glukuronyylitransferaasit metaboloivat lamotrigiinia. Virtsasta todettava päämetaboliitti on 2-N-glukuronidi, jonka osuus on 65 % annoksesta

Eliminaatio

Puhdistuma ja puoliintumisaika eivät riipu annoksesta. Eliminaatiovaiheen puoliintumisaika terveillä aikuisilla on keskimäärin 24 - 35 tuntia. Vakaan tilan keskimääräinen puhdistuma terveillä aikuisilla on 39 ± 14 ml/min. Lamotrigiinin puhdistuma on ensisijaisesti metabolista, ja siitä seuraa glukuroituneiden metaboliittien eliminaatio virtsaan. Alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan. Vain noin 2% erittyy ulosteeseen.

Gilbertin syndroomaa (glukuronyylitransferaasin puutosta) sairastavia potilaita tutkittaessa havaittiin, että heillä puhdistuma oli 32 % vähäisempää kuin verrokeilla, mutta arvot ovat yleisväestön normaaliarvojen puitteissa.

Muut samanaikaisesti käytettävät lääkkeet vaikuttavat voimakkaasti lamotrigiinin puoliintumisaikaan. Keskimääräinen puoliintumisaika lyhenee noin 14 tuntiin, kun lamotrigiinia annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoiden lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin ja fenytoiinin, kanssa ja pitenee keskimäärin 70 tuntiin, kun sitä annetaan samanaikaisesti pelkän valproaatin kanssa. (ks. 4.2).

Erityiset potilasryhmät

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 indusoiden lääkkeiden kuten karbamatsepiinin ja fenytoiinin kanssa. Se pitenee keskimäärin 45 - 50 tuntiin, kun lamotrigiinia annetaan samanaikaisesti pelkän valproaatin kanssa (ks. 4.2).

Iäkkäät potilaat

Nuoria ja iäkkäitä epilepsiapotilaita koskevat yhteiset farmakokineettiset analyysit osoittivat, että lamotrigiinin puhdistuma ei muutu kliinisesti merkittävästi iän mukana. Yksittäisten annosten jälkeen puhdistuma pieneni 12 %:lla 20-vuotiaiden arvosta 35 ml/min 70-vuotiaiden arvoon 31 ml/min. 48 viikon hoidon jälkeen ero oli 10 %; 41 ml/min nuorilla ja 37 ml/min iäkkäillä. Lamotrigiinin farmakokinetiikkaa tutkittiin lisäksi 12 terveellä iäkkäällä potilaalla 150 mg:n kerta-annoksen jälkeen. Keskimääräinen puhdistuma iäkkäillä (0,39 ml/min/kg) on normaaliarvojen rajoissa (0,31 - 0,65 ml/min/kg) – normaaliarvo on saatu yhdeksästä aikuispotilaalla tehdystä tutkimuksesta, johon ei osallistunut iäkkäitä henkilöitä, kerta-annosten ollessa 30 – 450 mg.

Munuaisten vajaatoimintapotilaat

Näiden potilaiden lamotrigiinihoidosta ei ole kokemuksia. Farmakokineettiset tutkimukset, joissa annettiin yksi annos lamotrigiinia munuaisten vajaatoimintapotilaille osoittavat, että tällä ei ole juurikaan vaikutusta lamotrigiinin farmakokinetiikkaan, mutta tärkeimmän glukuronimetaboliitin pitoisuudet plasmassa suurenevät lähes kahdeksankertaisiksi heikentyneen munuaispuhdistuman vuoksi.

Maksan vajaatoimintapotilaat

24 potilaalla, jolla oli eriasteista maksan vajaatoimintaa, ja 12 terveellä vapaaehtoisella tehtiin kerta-annoksilla 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. Puoliintumisajat: 36, 60 tai 110 tuntia ja 32 tuntia verrokeilla. Lamotrigiiniannoksia on yleensä pienennettävä potilaille, joiden maksan vajaatoiminta on keskivaikeaa tai vaikeaa (Child-Pugh-luokat B ja C)(ks. 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Suurimman terapeuttisen ylläpitoannoksen ylittävät lamotrigiiniannokset eivät aiheuta teratogeenisuutta rotilla, hiirillä eikä kaneilla. Emoilla toksisia oireita aiheuttaneet annokset pienensivät sikiön painoa ja hidastivat luurangan luutumista rotilla ja hiirillä.

Rotilla on todettu sikiö- ja postnataalikuolemien lisääntymistä, kun lamotrigiinia on annettu myöhemmin tiineyden aikana (päivinä 15-20).

Eläimillä tehdyissä tutkimuksissa ei lamotrigiinin ole todettu vaikuttavan haitallisesti hedelmällisyyteen. Lamotrigiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kokemusta. Lamotrigiini on pienentänyt rottien sikiöiden foolihappopitoisuuksia. Foolihapon puutokseen katsotaan liittyvän synnynnäisten epämuodostumien lisääntynyt riski sekä ihmisillä että eläimillä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

krospovidoni,
asesulfaamikalium (E950),
appelsiiniaromi,
mannitoli (E421),
vedetön kolloidinen piidioksidi,
natriumstearyylifumaraatti.

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56, 90, 100 ja 200 tabletin Al/Al-läpipainopakkaus tai Al/PVC/Aclar -läpipainopakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Desitin Arzneimittel GmbH
Weg beim Jäger 214
22335 Hamburg
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Lamostad 5 mg dispergoituva tabletti: 19205
Lamostad 25 mg dispergoituva tabletti: 19206
Lamostad 50 mg dispergoituva tabletti: 19207
Lamostad 100 mg dispergoituva tabletti: 19208
Lamostad 200 mg dispergoituva tabletti: 19209

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

25.10.2004

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

01.09.2005