

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Lamotrigin ratiopharm 5 mg dispergoituva tabletti  
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 5 mg dispergoituva tabletti  
Yksi tabletti sisältää 5 mg lamotrigiinia.

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.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

#### *Valmisteen kuvaus*

*Lamotrigin ratiopharm 5 mg dispergoituvat tabletit* ovat valkoisia tai vaaleita, soikeita, toisella puolella on merkintä "L" ja "5" ja toisella puolella on jakouurre.

*Lamotrigin ratiopharm 25 mg dispergoituvat tabletit* ovat valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä L" ja "25" ja toinen puoli on sileä.

*Lamotrigin ratiopharm 50 mg dispergoituvat tabletit* ovat valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä L" ja "50" ja toinen puoli on sileä.

*Lamotrigin ratiopharm 100 mg dispergoituvat tabletit* ovat valkoisia tai vaaleita, neliön muotoisia, toisella puolella on merkintä L" ja "100" ja toinen puoli on sileä.

*Lamotrigin ratiopharm 200 mg dispergoituvat tabletit* ovat 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

- Yhdistelmähoitona tai monoterapiana osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös toonis-kloonisten kohtausten hoitoon

- Lennox-Gastaut –oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon. Lamotrigiini annetaan lisälääkkeenä, mutta se voi olla myös ensimmäinen epilepsialääke Lennox-Gaustaut –oireyhtymän hoitoon.

#### 2 – 12 -vuotiaat lapset ja nuoret

- Yhdistelmähoitona osittaisten kohtausten ja yleistyneiden kohtausten hoitoon, myös toonis - kloonisten kohtausten ja Lennox-Gastautin oireyhtymään liittyvien kohtausten hoitoon.
- Monoterapiana tyyppillisten 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).

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

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

Jos (esim. lapsille epilepsian hoitoon tai potilaille, joilla on maksasairaus) laskettu annos ei vastaa täysiä tabletteja, käytetään annoksena alempaa täysien tablettien määrää.

#### Hoidon uudelleenaloittaminen

Kun Lamotrigin ratiopharm-hoito aloitetaan uudestaan potilaalle, joka on jostain syystä lopettanut sen käytön, on syytä harkita annoksen nostamista hoitotasolle vähitellen, koska suuriin lamotrigiiniannoksiin 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), Lamotrigin ratiopharm-annos on yleensä nostettava hoitotasolle noudattaen hoidon aloittamisesta annettuja ohjeita.

Suositellaan, että Lamotrigin ratiopharm-hoitoa ei aloiteta uudestaan potilaille, jotka ovat lopettaneet sen käytön aikaisempaan hoitoon liittyneen ihottuman vuoksi, ellei katsota, että hoidosta mahdollisesti koitua 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 potilaille haluttu vaste on saatu vasta annoksella 500 mg/vrk
<b>yhdistelmähoito valproaatin</b> (lamotrigiinin glukuronisaation estäjä, ks. kohta 4.5) <b>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 glukuronisaation indusoijien KANSSA</b> (ks. kohta 4.5)			
Tätä annostusta tulee käyttää, kun potilas ei saa valproaattia, mutta saa jotain seuraavista: fenytoiini karbamatsipiini 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 potilaille haluttu vaste on saatu vasta annoksella 700 mg/vrk
<b>yhdistelmähoito, EI valproaattia, EI lamotrigiinin glukuronisaation indusoijia</b> (ks. kohta 4.5)			
Tätä annostusta tulee käyttää, sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät merkittävästi estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota.	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 – 10 mg/kg/vrk, vaikkakin jotkut potilaat ovat tarvinneet suurempia annoksia (enintään 15 mg/kg/vrk) halutun vasteen saavuttamiseksi ((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
<b>yhdistelmähoito valproaatin (lamotrigiinin glukuronisaation 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 glukuronisaation 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 glukuronisaatiota indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.5)</b>			
Tätä annostusta tulee käyttää, sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät merkittävästi estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota.	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 laskennallinen vuorokausiannos valproaattia saaville potilaille on 2,5 tai enemmän, mutta alle 5 mg, käytetään annosta yksi Lamotrigin ratiopharm 5 mg dispergoituva tabletti joka toinen päivä kahden ensimmäisen viikon ajan. Jos laskennallinen vuorokausiannos valproaattia saaville potilaille on alle 2,5 mg, Lamotrigin ratiopharmia ei tule 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.

On huomattava, että saatavissa olevilla tablettivahvuuksilla Lamotrigin ratiopharm-hoitoa ei voida aloittaa suositusten mukaisesti alle 17 kg painaville lapsipotilaille.

#### 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 ylläpitoalasolle 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>lamotrigiini-monoterapia TAI yhdistelmänä potilaille, jotka EIVÄT saa valproaattia EIVÄTKÄ lamotrigiinin glukuronisaatiota indusoivia lääkkeitä (ks. kohta 4.5)</b>				
Tätä annostusta käytetään sellaisten lääkkeiden kanssa, jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota 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 glukuronisaatiota 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 glukuronisaatiota indusoivaa lääkettä (ks. kohta 4.5)</b>				
Tätä annostusta käytetään potilaille, jotka eivät saa valproaattia, mutta saavat: fenytoiinia karbamatsepiinia 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*

Lääkeyhdistelmä	Nykyinen vakaan tilan lamotrigiiniannos (ennen lopettamista)	viikko 1 (lopettamisesta alkaen)	viikko 2	viikosta 3 alkaen*
<b>lopetetaan valproaatti</b> (lamotrigiinin glukuronisaatiota 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 glukuronisaatiota 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 glukuronisaatiota merkittävästi</b> (ks. kohta 4.5)				
Tätä annostusta käytetään, kun lopetetaan sellaisen lääkkeen käyttö, joka ei estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota 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 käyttää lamotrigiinin ja valproaatin yhteiskäyttöä koskevia ohjeita.				
* 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:*

Lääkeyhdistelmä	nykyinen vakaan tilan lamotrigiiniannos (mg/vrk)	viikko 1	viikko 2	viikosta 3 alkaen
<b>Lisätään valproaatti</b> (lamotrigiinin glukuronisaatiota 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 glukuronisaatiota 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: fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali, primidoni, rifampisiini, lopinaviiri/ritonaviiri	200 mg/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 indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota merkittävästi</b> (ks. kohta 4.5)				
Tätä annostusta käytetään, kun lisätään muita lääkkeitä jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota 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

Lamotrigin ratiopharmia ei suositella käytettäväksi alle 18-vuotiaille kaksisuuntaisen mielialahäiriön hoitoon, koska sen turvallisuudesta ja tehosta ei ole riittävästi tietoa (ks. kohta 4.4).

Lamotrigin ratiopharmin annostukseen liittyviä yleisiä suosituksia erityisryhmille

### Hormonaalisia ehkäisyvalmisteita käyttävät naiset

Etinyyliestradioli/levonorgestreli (30 µg/150 µg) –yhdistelmävalmisteen käyttö lisää lamotrigiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, mistä johtuen lamotrigiiniannokset laskevat. Annoksen alkutitrauksen jälkeen voidaan tarvita korkeampia lamotrigiiniylläpitoannoksia (jopa kaksinkertaisia), jotta savutetaan suurin mahdollinen terapeuttinen vaste. Taukoviikon aikana, jolloin tabletteja ei oteta, on havaittu lamotrigiiniannosten nousevan jopa kaksinkertaisiksi. Annosriippuvaiset haittavaikutukset ovat tällöin mahdollisia. Sen vuoksi on syytä harkita ensisijassa sellaista ehkäisyä, johon ei liity taukoviikkoa (esim. jatkuvasti otettavia hormonivalmisteita tai ei-hormonaalisia menetelmiä; ks. kohdat 4.4 ja 4.5).

### Hormonaalisen ehkäisyvalmisteen aloittaminen lamotrigiinia saavalle potilaalle, joka EI saa lamotrigiinin glukuronisaatiota indusoivia lääkkeitä

Lamotrigiinin ylläpitoannosta joudutaan useimmissa tapauksissa nostamaan jopa kaksinkertaiseksi (ks. kohdat 4.4 ja 4.5). Suositellaan, että hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käytön aloittamisen jälkeen lamotrigiiniannosta nostetaan 50 – 100 mg/vrk joka viikko yksilöllisen kliinisen vasteen mukaan. Annosta ei saa nostaa tätä nopeammin, ellei kliininen vaste tue suurempia muutoksia. Seerumin lamotrigiiniannosten mittaamista ennen hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käytön aloittamista ja sen jälkeen voidaan harkita, vahvistuksena sille, että alkuperäinen lamotrigiiniannostus säilyy. Jos tarpeen, annosta pitää muuttaa. Naisilla, jotka saavat sellaista hormonaalista ehkäisyvalmistettä, johon kuuluu taukoviikko (ts. ei oteta tabletteja), seerumin lamotrigiiniannostus 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 ehkäisyvalmisteen käytön lopettaminen potilaalla, joka saa lamotrigiinia ylläpitoannoksina mutta EI lamotrigiinin glukuronisaatiota indusoivia lääkkeitä

Lamotrigiinin 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 lamotrigiiniannosten mittaamista ennen hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käytön lopettamista ja sen jälkeen voidaan harkita, vahvistuksena sille, että alkuperäinen lamotrigiiniannostus säilyy. Naisilla, jotka haluavat lopettaa sellaisen hormonaalisen ehkäisyvalmisteen käytön, johon kuuluu taukoviikko (ts. ei oteta tabletteja), seerumin lamotrigiiniannostus tulee mitata aktiivihoidon 3. viikolla, ts. ehkäisytablettien syklin 15. – 21. päivänä. Hormonaalisen ehkäisyvalmisteen pysyvän lopettamisen jälkeisen lamotrigiiniannostuksen selvittämiseksi otettavaa näytettä ei tule ottaa lopettamisen jälkeisen ensimmäisen viikon aikana.

### Lamotrigiinihoidon aloittaminen potilaalle, joka saa hormonaalista ehkäisyvalmistettä

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 glukuronisaation indusoijia

Lamotrigiinin ylläpitoannosta ei ehkä tarvitse muuttaa.

### Käyttö atatsanaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

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

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

### Käyttö lopinaviiri/ritonaviiri-yhdistelmän kanssa

Suositteltuun 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 lamotrigiinipitoisuuden 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 vajaatoiminta. 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 aste B) ja 75 %:lla potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child-Pugh aste C). Annosten nostaminen ja ylläpitoannokset on määriteltävä kliinisen vasteen perusteella (ks. 5.2. Farmakokinetiikka).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineista.

### **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. Jotkut ihottumista ovat olleet potentiaalisesti hengenvaarallisia, kuten Stevens Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (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 epilepsiaa sairastavilla lapsilla sairaalahoitoa vaativien ihottumien esiintyvyys on yksi kolmesta sadasta – yksi sadasta.

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

Lisäksi ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

- korkeisiin lamotrigiini-aloitusannoksiin 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 epilepsialäkkeille 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 Lamotriginin ratiopharm-hoidon lopettamista ellei ole selvää, että ihottuma ei liity lääkeytymiseen. Lamotriginihoitoa ei pidä aloittaa uudelleen potilaille, jotka ovat lopettaneet hoidon aikaisempaan lamotriginihoitoon liittyneen ihottuman vuoksi, ellei mahdollinen hyöty ole selvästi suurempi kuin tähän liittyvät vaarat.

Ihottumaa on raportoitu myös osana yliherkkyssyndroomaa, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto, mm. kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus ja veren ja maksan poikkeavuudet (ks. kohta 4.8). Oireyhtymän vakavuus vaihtelee huomattavasti ja se saattaa, tosin harvoin, johtaa DICoireyhtymään 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.

#### Kliinisen tilan huononeminen ja itsemurhavaara

Epilepsialäkkeiden 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 Lamotriginin ratiopharm-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 Lamotriginin ratiopharmia, tai eivät. Sen vuoksi potilaita, jotka saavat Lamotriginin 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/levonogestreeni (30 mcg/150 mcg) yhdistelmävalmiste on osoitettu lisäävän lamotrigiinin puhdistuman noin kaksinkertaiseksi, mistä on aiheutunut lamotrigiininipitoisuuksien laskeminen (ks. kohta 4.5). Lamotrigiininipitoisuuksien 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 lamotrigiininipitoisuuksiin voi liittyä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. Potilaita on seurattava tämän varalta.

Naisille, jotka eivät saa lamotrigiinin glukuronisaatiota 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 parameterihin samalla tavalla.

#### Lamotrigiinin vaikutus hormonaalisiin ehkäisyvalmisteisiin

16 terveellä vapaaehtoisella tehty yhteisvaikutustutkimus osoitti, että kun lamotrigiinia ja hormonaalista ehkäisyvalmistetta (etinyyliestradioli/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 valmisteita

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

#### Fruktoosi-intoleranssi

Valmiste sisältää sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei tule käyttää tätä lääkettä.

#### 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 turvallisuusnäkökohdat 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 rhabdomyolysiin, usean elimen vajaatoimintaan ja DIC-oireyhtymään, joskus fataaleihin seurauksiin. Vastaavia tapauksia on tapahtunut myös lamotrigiinihoidon yhteydessä.

Potilaan kohtaustiheys voi paranemisen sijaan huonontua kliinisesti merkittävästi. Potilailla joilla on useampia ei 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 tyyppillisten 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.

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

Yhteisvaikutustutkimuksia on tehty vain aikuisilla.

UDP-glukuronyylitransferaasi on tunnistettu lamotrigiinin metaboliasta vastaaviksi entsyymeiksi. Lamotrigiinin ei ole osoitettu indusoivan eikä inhiboivan maksan oksidatiivisia, lääkkeitä metaboloivia entsyymejä kliinisesti merkittävästi ja yhteisvaikutukset lamotrigiinin ja sytokromi P450-entsyymien metaboloimien lääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. Lamotrigiini saattaa indusoida omaa metaboliaansa, mutta vaikutus on vähäinen ja on epätodennäköistä, että sillä olisi kliinistä merkitystä.

*Taulukko 6: Muiden lääkkeiden vaikutus lamotrigiinin glukuronisoitumiseen*

<b>lääkkeet, jotka estävät lamotrigiinin glukuronisaatiota merkittävästi</b>	<b>lääkkeet, jotka indusoivat lamotrigiinin glukuronisaatiota merkittävästi</b>	<b>lääkkeet jotka eivät estä tai indusoi lamotrigiinin glukuronisaatiota merkittävästi</b>
valproaatti	fenytoiini	okskarbatsepiini
	karbamatsapiini	felbamaatti
	fenobarbitaali	gabapentiini
	primidoni	levetirasetami
	rifampisiini	pregabaliini
	lopinaviiri/ritonaviiri	topiramaatti
	etinyyliestradioli/ levonogestreeli yhdistelmä **	tsonisamidi
	Atatsanaviiri/ritonaviiri*	litium
		bupropioni
		olantsapiini

\* 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).

#### Epilepsialääkkeisiin liittyvät yhteisvaikutukset

Valproaatti, joka estää lamotrigiinin glukuronisaatiota, 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 antiepileptiset aineet (kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni), jotka indusoivat maksan lääkkeitä metaboloivia entsyymejä, indusoivat lamotrigiinin glukuronidaatiota ja edistävät lamotrigiinin metaboliaa. Potilaille, jotka saavat fenytoiinia, karbamatsepiinia, fenobarbitaalia tai primidonia, on noudatettava tämän mukaista annostusta (ks. kohta 4.2).

Potilaille, 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 okskarbatsepiinin 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 glukuronisaatiota indusoivia 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 merkitsevää vaikutusta lamotrigiinin farmakokinetiikkaan.

Retrospektiivisessä tutkimuksessa, jossa analysoitiin pitoisuuksia plasmassa potilaille, 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 topimiraattipitoisuuksiin.

Epilepsiapotilaille 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.

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 lamotrigiini-glukuronidin AUC:tä vain hieman.

Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa 15 mg olantsapiinia pienensi lamotrigiinin AUC:tä keskimäärin 24 % ja alensi  $C_{max}$ -arvoa keskimäärin 20 %. Tämsuuruusella 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, 12/14 vapaaehtoisesta raportoi uneliaisuutta ja vain yksi 20:sta, kun risperidonia annettiin yksinään. Kun lamotrigiinia annettiin yksinään, yksikään ei raportoinut uneliaisuutta.

*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, fenelstiini, risperidoni, sertraliini 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 mcg etinyyliestradiolia/150mcg levonorgestreeliä yhdistelmäehkäisytablettissa sai aikaan lamotrigiinin puhdistuman lisääntymisen noin kaksinkertaiseksi, jonka seurauksena lamotrigiinin AUC pieneni keskimäärin 52 % ja  $C_{max}$  laski keskimäärin 39 %. Seerumin lamotrigiinipitoisuudet nousivat aktiiviatetta 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 ehkäisyvalmisteen käytön perusteella, mutta lamotrigiinin ylläpitoannoksia tulee suurentaa tai pienentää useimmissa tapauksissa, kun hormonaalisen ehkäisyvalmisteen 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 yhdistelmävalmisteen etinyyliestradiolikomponentin farmakokinetiikkaan. Levonogestrelikomponentin 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 kylläkin näistä 16 henkilöstä ei ollut hormonaalisia merkkejä ovulaatiosta. Levonogestrelin 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 glukuronisaatiosta 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 glukuronisaatiota. 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. Potilailla jotka saavat yhtä aikaa atatsanaviiri/ritonaviirihoitoa, tulisi noudattaa asianmukaista hoito-ohjetta (ks. kohta 4.2).

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

##### Epilepsialääkkeisiin yleisesti liittyvät riskit

Asiantuntijoiden tulee antaa ohjeita hedelmällisessä iässä oleville naisille. Kun nainen suunnittelee raskautta, hänen epilepsialääketarpeensa tulee arvioida. Äkillistä epilepsialääkityksen lopettamista on vältettävä, koska se voisi johtaa epileptisiin kohtauksiin, joilla voi olla vakavia seuraamuksia naiselle ja syntymättömälle lapselle.

Sellaisten äitien lapsilla, jotka saavat epilepsialääkkeitä, on 2 – 3 kertaa suurempi riski saada synnynnäisiä epämuodostumia kuin lapsilla yleensä (epämuodostumien esiintyvyys yleensä on n. 3 %). Useimmin raportoituja epämuodostumia ovat huulihalkiot, sydämen epämuodostumat ja hermostoputken epämuodostumat. Usean eri epilepsialääkkeen yhdistelmään liittyy suurempi epämuodostumien vaara kuin monoterapiaan ja sen vuoksi on käytettävä monoterapiaa aina kun mahdollista.

##### Lamotrigiiniin liittyvät riskit

###### *Raskaus*

Markkinoille tulon jälkeen on raskaustietokantaan dokumentoitu tiedot noin 2000 lamotrigiini-monoterapialle raskauden aikana altistuneesta potilaasta. Näiden tietojen mukaan synnynnäisten epämuodostumien kokonaisriski ei näyttäisi kasvaneen huomattavasti, mutta tiedot ovat edelleen liian rajallisia suulakihalkion kohtalaisen riskin poissulkemiseksi. Eläinkokeissa on havaittu kehitystoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Jos lamotrigiinihoidon jatkamista raskauden aikana pidetään välttämättömänä, suositellaan käytettäväksi pienimpiä terapeuttisia annoksia.

Lamotrigiini on heikko dihydrofolaattireduktaasin estäjä ja siten se voi teoriassa aiheuttaa sikiövaurioita laskemalla foolihappopitoisuuksia (ks. kohta 4.4). Foolihapon ottamista raskautta suunniteltaessa ja raskauden alkuvaiheessa voidaan harkita.

Raskauteen liittyvät fysiologiset muutokset voivat vaikuttaa lamotrigiini-pitoisuuksiin ja/tai lamotrigiinin terapeuttiseen vaikutukseen. Lamotrigiini-pitoisuuksien on raportoitu alenevan raskauden aikana, mikä voi johtaa siihen, että potilas saa kouristuksia. Synnytyksen jälkeen lamotrigiini-pitoisuudet voivat nousta nopeasti. Tähän voi liittyä annosriippuvaisia haittavaikutuksia. 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 lamotrigiini-pitoisuus pysyy samalla tasolla kuin ennen raskautta tai kliinisen vasteen mukaan. Lisäksi synnytyksen jälkeen potilasta tulee seurata annosriippuvaisten haittavaikutusten varalta.

###### *Imetys*

Lamotrigiiniin on raportoitu erittyvän äidinmaitoon hyvin vaihtelevilla pitoisuuksilla. Tämä on johtanut arviolta enintään 50 % kokonaislamotrigiini-altistukseen lapsella äidin altistukseen verrattuna. Siksi joillakin rintaruokituilla lapsilla seerumin lamotrigiini-pitoisuudet saattavat nousta farmakologisesti vaikuttavalle tasolle. Rajallisessa joukossa altistuneita lapsia ei havaittu haittavaikutuksia.

#### **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

Haittavaikutukset on jaettu epilepsiaan ja kaksisuuntaiseen mielialahäiriöön liittyviksi tämänhetkisen tiedon mukaan. Molempiin osioihin tulee kuitenkin perehtyä, kun arvioidaan lamotrigiinin yleistä turvallisuusprofiilia.

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10.000$ ), tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Kussakin yleisyysluokassa haittavaikutukset on esitetty vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

##### Epilepsia

###### Veri ja imukudos

hyvin harvinainen: hematologiset poikkeamat, mm. neutropenia, leukopenia, anemia, trombositopenia, pansytopenia, aplastinen anemia, agranulosytoosi.  
tuntematon: lymfadenopatia

Hematologiset poikkeamat ja lymfadenopatiaa joko liittyvät tai eivät liity yliherkkyysoireyhtymään (ks. Immuunijärjestelmä\*\*).

###### Immuunijärjestelmä

hyvin harvinainen: yliherkkyysoireyhtymä\*\* (johon liittyy seuraavia oireita: kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus, veri- ja maksa-arvojen poikkeavuudet, DIC-oireyhtymä, useiden elinten toiminnan pysähtyminen.)

\*\*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 yliherkkyysoireita (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.

###### Psyykkiset häiriöt

yleinen: aggressio, ärtyneisyys  
hyvin harvinainen: sekavuus, hallusinaatiot, nykimiset

###### Hermosto

Monoterapiatutkimuksissa:  
hyvin yleinen: päänsärky  
yleinen: uneliaisuus, sekavuus, vapina, unettomuus  
melko harvinainen: ataksia  
harvinainen: nystagmus

Muussa kliinisessä käytössä:

hyvin yleinen: uneliaisuus, ataksia, sekavuus, päänsärky

yleinen: nystagmus, vapina, unettomuus  
hyvin harvinainen: levottomuus, horjuminen, liikehäiriöt, parkinsonismin paheneminen, ekstrapyramidaalioireet, koreoatetoosi, kouristusten lisääntyminen  
tuntematon: aseptinen meningiitti

On raportteja siitä, että lamotrigiini saattaa pahentaa parkinsonismin oireita potilailla, joilla on tämä tauti ja yksittäisiä raportteja ekstrapyramidaalisista vaikutuksista ja koreoatetoosista potilailla, joilla ei ole Parkinsonin tautia.

### Silmät

Monoterapiatutkimuksissa:  
melko harvinainen: kahtena näkeminen, epätarkka näkö

Muussa kliinisessä käytössä:  
hyvin yleinen: kahtena näkeminen, epätarkka näkö  
harvinainen: konjunktiviitti

### Ruoansulatuselimistö

Monoterapiatutkimuksissa:  
yleinen: pahoinvointi, oksentelu, ripuli

Muussa kliinisessä käytössä:  
hyvin yleinen: pahoinvointi, oksentelu  
yleinen: ripuli

### Maksa ja sappi

hyvin harvinainen: maksan toiminnanvajausta, maksan toimintahäiriö, nousseet maksa-arvot

Yleensä maksan toimintahäiriö on liittynyt yliherkkyysreaktioon, mutta on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joihin ei ole liittynyt selviä yliherkkyysoireita.

### Iho ja ihonalainen kudokset

hyvin yleinen: ihottuma  
harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä  
hyvin harvinainen: toksinen epidermaalinen nekrolyysi

Aikuisilla tehdyissä kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa, joissa lamotrigiinia annettiin lisälääkkeenä, enimmillään 10 %:lla lamotrigiini-potilaista ja 5 %: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 Lamotrigin ratiopharmin käyttö lopetetaan. (ks. kohta 4.4).

Vakavia, potentiaalisesti hengenvaarallisia iho-oireita, kuten Stevens Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin syndrooma), 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 lamotrigiini-annoksiin ja annoksen nostamiseen suositeltua nopeammin (ks. kohta 4.2)
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. kohta 4.2)

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

### Luusto, lihakset ja sidekudos

hyvin harvinainen: lupuksenkaltaiset reaktiot

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

yleinen: väsymys

Kaksisuuntainen mielialahäiriö

Alla esitetyt haittoja on katsottava yhdessä epilepsiapotilailla havaittujen haittojen kanssa, kun arvioidaan lamotrigiinin yleistä turvallisuusprofiilia.

### Hermosto

Kliinisissä lääketutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla:

hyvin yleinen: päänsärky

yleinen: ärsyntyminen, uneliaisuus, sekavuus

### Ruoansulatuselimistö

Kliinisissä lääketutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla:

hyvin yleinen: suun kuivuminen

### Iho ja ihonalainen kudos

Kliinisissä lääketutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla:

hyvin yleinen: ihottuma

harvinainen: Stevens-Johnsonin oireyhtymä

Kun katsotaan kaikkia kaksisuuntaista mielialahäiriötä koskevia kliinisiä tutkimuksia (sekä kontrolloituja että ei-kontrolloituja) lamotrigiinilla, ihottumia raportoitiin 12 %:lla lamotrigiinipotilaista. Kontrolloiduissa tutkimuksissa kaksisuuntaisesta mielialahäiriöstä kärsivillä potilailla ihottumia oli kuitenkin 8 %:lla lamotrigiinipotilaista ja 6 %:lla plasebopotilaista.

### Luusto, lihakset ja sidekudos

Kliinisissä lääketutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla:

yleinen: nivelkipu

### Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Kliinisissä lääketutkimuksissa kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla:

yleinen: kipu, selkäkipu

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

On raportoitu tapauksia, joissa potilas on ottanut 10 – 20 –kertaisia annoksia verrattuna suurimpaan hoidolliseen annokseen. Yliannoksesta seuranneita oireita ovat olleet nystagmus, ataksia, tajunnan tason lasku ja tajuttomuus.

### 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 (aktiivihiiili). Muu hoito tulee toteuttaa kliinisen tilan mukaan. Yliannostuksen hoidosta hemodialysillä ei ole kokemuksia. Kuudella muuten terveellä vapaaehtoisella, jolla oli munuaisten vajaatoimintaa, 20 % lamotrigiinista poistui elimistöstä neljä tuntia kestäneen hemodialysin aikana (ks. kohta 5.2).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

## 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: muut epilepsialäkkeet, 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 fenytoiinia 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 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 lamotrigiiniilla 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 –oireyhtymässä

Monoterapiasta Lennox-Gastaut –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 maniavaiheiden 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 episodisia viikkoon 76 mennessä						
	Tutkimus SCAB2003 tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö			Tutkimus SCAB2006 tyyppin I kaksisuuntainen mielialahäiriö		
inklusiokriteeri	vakava depressiovaihe			vakava maniavaihe		
	lamotrigiini	litium	plasebo	lamotrigiini	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.

#### 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 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

Lamotrigiini imeytyy suolistosta nopeasti ja kokonaan, ilman merkittävää ensivaiheen metaboliaa. Pitoisuus plasmassa on korkeimmillaan n. 2,5 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen. Ruoka viivyyttää 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.

### Metabolia

UDP-glukuronyylitransferaasit vastaavat lamotrigiinin metaboliasta.

Lamotrigiini indusoi vähäisessä määrin omaa metaboliaansa annosriippuvaisella tavalla. Ei ole kuitenkaan osoitettu, että lamotrigiini vaikuttaisi muiden antiepileptisten aineiden farmakokinetiikkaan. Interaktiot 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 glukuronoituneena. 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 kertaannos.

### 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 aikuispotilaalla 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 asteet 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**

Turvallisuusfarmakologiaa, toistuvien annosten toksisuutta, genotoksisuutta ja karsinogeenisuutta selvittävistä tutkimuksista saadut prekliiniset tiedot eivät osoita erityisiä riskejä ihmiselle.

Lisäntymis- ja kehitymistoksisuutta selvittävissä tutkimuksissa jyrsijöillä 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 synnynnäisten 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)

Sakkariinatrium

Vedetön kolloidinen piidioksidi

Natriumstearyyllifumaraatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

Lamotrigin ratiopharm 5 mg dispergoituvat tabletit: 12 kuukautta

Lamotrigin ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg ja 200 mg dispergoituvat tabletit 2 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Lamotrigin ratiopharm 5 mg dispergoituvat tabletit: Säilytä alle 25 °C.

Lamotrigin ratiopharm 25 mg, 50 mg, 100 mg, 200 mg dispergoituvat tabletit: Säilytä alle 30 °C.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Alumiini/PVC/Aclar läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

5 mg, 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 pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Käsittelyohjeet**

Ei erityisohjeita.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

ratiopharm GmbH

Graf-Arco-Strasse 3

89079 Ulm

Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

Mtnr. 18472

Mtnr. 18473

Mtnr. 18474

Mtnr. 18475

Mtnr. 18476

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

5.7.2004

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

8.4.2011