

1. VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Trilaham 5 mg dispergoituvat tabletit
Trilaham 25 mg dispergoituvat tabletit
Trilaham 50 mg dispergoituvat tabletit
Trilaham 100 mg dispergoituvat tabletit
Trilaham 200 mg dispergoituvat tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Trilaham 5 mg dispergoituvat tabletit: 1 tabletti sisältää 5 mg lamotrigiinia
Trilaham 25 mg dispergoituvat tabletit: 1 tabletti sisältää 25 mg lamotrigiinia
Trilaham 50 mg dispergoituvat tabletit: 1 tabletti sisältää 50 mg lamotrigiinia
Trilaham 100 mg dispergoituvat tabletit: 1 tabletti sisältää 100 mg lamotrigiinia
Trilaham 200 mg dispergoituvat tabletit: 1 tabletti sisältää 200 mg lamotrigiinia

Apuaineet, katso kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Dispergoituva tabletti.

Trilaham 5 mg dispergoituvat tabletit ovat valkoisia tai vaaleita, soikeita, toisella puolella on merkintä "L" ja "5" ja toisella puolella on jakourre.

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

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

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

Trilaham 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

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset:

Epilepsia. Osittaiset kohtaukset ja osittaisalkuiset, sekundaarisesti yleistyvät kohtaukset. Primaaristi yleistyvät kohtaukset, eritoten jos vanhemmat epilepsialääkkeet eivät ole auttaneet tai eivät sovi. Lennox-Gastaut oireyhtymään liittyvät kohtaukset.

2-12-vuotiaat lapset:

Epilepsia. Osittaiset kohtaukset ja yleistyvät kohtaukset, mukaanlukien toonis-klooniset kohtaukset ja Lennox-Gastaut oireyhtymään liittyvät kohtaukset yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Lamotrigiini-monoterapiaa ei suositella ensisijaishoidoksi vastadiagnosoiduille lapsipotilaille. Kun epileptiset kohtaukset on saatu hallintaan yhdistelmähoidon aikana, muiden lamotrigiinin kanssa käytettyjen epilepsialääkkeiden käyttö voidaan mahdollisesti lopettaa ja hoitoa jatkaa lamotrigiini-monoterapiana. Lamotrigiini-hoito on aiheellinen vain, jos tavanomaisilla epilepsialääkkeillä ei ole saatu tyydyttävää hoitotulosta.

Käyttösuositus: Vain epilepsian hoitoon perehtyneen neurologian tai lastenneurologian erikoislääkärin aloittamaan hoitoon tai käytettäväksi neurologian ja vastaavan alan toimintayksiköissä.

4.2 Annostus ja antotapa

Lapsipotilaiden painoa on seurattava ja annosta tarvittaessa muutettava vastaavasti, jotta varmistetaan, että annos pysyy terapeuttisella tasolla. Jos (esim. lapsille tai potilaille, joilla on maksasairaus) laskettu lamotrigiini annos ei vastaa täysiä tabletteja, käytetään annoksena alempaa täysien tablettien määrää.

Jos potilaalta jätetään jokin muu epilepsialääke pois siirryttäessä lamotrigiini monoterapiaan tai jos muita epilepsialääkkeitä lisätään lamotrigiinia saavalle potilaalle, on otettava huomioon, mitä vaikutuksia tällä on lamotrigiinin farmakokinetiikkaan (ks. 4.5. *Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset*).

Aikuiset ja yli 12-vuotiaat lapset

Monoterapia

Lamotrigiinin aloitusannos monoterapiassa on 25 mg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan, jonka jälkeen annos on 50 mg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta nostetaan korkeintaan 50-100 mg jokaisen 1 - 2 viikon ajan, kunnes optimaalinen vaste saavutetaan. Yleensä ylläpitoannos on 100-200 mg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna 2 annokseen. Joillekin potilaille haluttu vaste saavutetaan vasta 500 mg vuorokausiannoksella.

Taulukko 1: Lamotrigiinin annoksen nostamissuositus aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten monoterapiassa (kokonaisannos mg/vrk):

Viikot 1 + 2	Viikot 3 + 4	Ylläpitoannos
25 mg (kerran päivässä)	50 mg (kerran päivässä)	100-200 mg (kerran päivässä tai jaettuna 2 annokseen) ylläpitoannoksen saavuttamiseksi vuorokausiannosta lisätään korkeintaan 50-100 mg joka 1-2 viikko

Ihottumavaaran vuoksi suositeltua aloitusannosta ei pidä ylittää eikä annosta nostaa esitettyä nopeammin (ks. 4.4).

Lisälääkkeenä (valproaatin kanssa tai valproaatin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa käytettynä)

Aloitusannos on 25 mg kerta-annoksena joka toinen päivä 2 viikon ajan, jonka jälkeen 25 mg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta lisätään korkeintaan 25-50 mg joka 1-2 viikko, kunnes saavutetaan optimaalinen vaste. Yleensä ylläpitoannos on 100-200 mg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna 2 annokseen.

Lisälääkkeenä (entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden kanssa joko yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kera valproaattia lukuun ottamatta)

Aloitusannos on 50 mg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan, jonka jälkeen 100 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta nostetaan korkeintaan 100 mg jokaisen 1-2 viikon ajan, kunnes optimaalinen vaste saavutetaan. Yleensä ylläpitoannos on 200-400 mg/vrk kahteen annokseen jaettuna. Joillekin potilaille haluttu vaste saavutetaan vasta 700 mg vuorokausiannoksella.

Taulukko 2: Lamotrigiinin annoksen nostamissuositus aikuisten ja yli 12-vuotiaiden lasten yhdistelmähoidossa (kokonaisannos mg/vrk):

Lisälääkkeenä	Viikot 1 + 2	Viikot 3 + 4	Ylläpitoannos
Valproaatti yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa	25 mg joka toinen päivä	25 mg (kerran päivässä)	100-200 mg (kerran päivässä tai jaettuna 2 annokseen) ylläpitoannoksen saavuttamiseksi vuorokausiannosta lisätään korkeintaan 25-50 mg joka 1-2 viikko
entsyymejä indusoivat epilepsialääkkeet* yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden (ei valproaatin) kanssa	50 mg (kerran päivässä)	100 mg (jaettuna 2 annokseen)	200-400 mg (jaettuna 2 annokseen) ylläpitoannoksen saavuttamiseksi vuorokausiannosta lisätään korkeintaan 100 mg joka 1 – 2 viikko
* esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni			

Potilaille, jotka käyttävät sellaisia epilepsialääkkeitä, joiden farmakokineettisiä interaktioita lamotrigiinin kanssa ei tunneta, lamotrigiinin annosta suositellaan nostettavaksi siten kuin potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti valproaattia.

Ihottumavaaran vuoksi suositeltua aloitusannosta ei pidä ylittää eikä annosta nostaa esitettyä nopeammin (ks. 4.4).

2–12-vuotiaat lapset

Lisälääkkeenä (valproaatin kanssa tai valproaatin ja muiden epilepsialääkkeiden kanssa käytettynä)

Lamotrigiinin aloitusannos on 0,15 mg/kg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan, jonka jälkeen 0,3 mg/kg/vrk kerta-annoksena 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta nostetaan korkeintaan 0,3 mg/kg jokaisen 1-2 viikon ajan, kunnes optimaalinen vaste saavutetaan. Yleensä ylläpitoannos on 1-5 mg/kg/vrk kerta-annoksena tai jaettuna 2 annokseen, korkeintaan 200 mg/vrk.

Lisälääkkeenä (entsyymejä indusoivien epilepsialääkkeiden kanssa joko yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kera valproaattia lukuun ottamatta)

Lamotrigiinin aloitusannos on 0,6 mg/kg/vrk jaettuna 2 annokseen 2 viikon ajan, jonka jälkeen 1,2 mg/kg/vrk jaettuna 2 annokseen 2 viikon ajan. Tämän jälkeen annosta nostetaan korkeintaan 1,2 mg/kg jokaisen 1-2 viikon ajan, kunnes optimaalinen vaste saavutetaan. Yleensä ylläpitoannos on 5-15 mg/kg/vrk jaettuna 2 annokseen, korkeintaan 400 mg/vrk.

Taulukko 3: Lamotrigiinin annoksen nostamissuositus 2-12-vuotiaille lapsille, jotka saavat yhdistelmähoitoa (kokonaisannos mg/kg/vrk)

Lisälääkkeenä	Viikot 1 + 2	Viikot 3 + 4	Ylläpitoannos
Valproaatti yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden kanssa	0,15 mg/kg** (kerran päivässä)	0,3 mg/kg (kerran päivässä)	1-5 mg/kg (kerran päivässä tai jaettuna 2 annokseen) ylläpitoannoksen saavuttamiseksi vuorokausiannosta lisätään korkeintaan 0,3 mg/kg joka 1-2 viikko, maksimiannos 200 mg/vrk
entsyymejä			5-15 mg/kg

indusoivat epilepsialääkkeet * yksin tai yhdessä muiden epilepsialääkkeiden (ei valproaatin) kanssa	0,6 mg/kg (jaettuna 2 annokseen)	1,2 mg/kg (jaettuna 2 annokseen)	(jaettuna 2 annokseen) ylläpitoannoksen saavuttamiseksi vuorokausiannosta lisätään korkeintaan 1,2 mg/kg joka 1-2 viikko, maksimiannos 400 mg/vrk
* esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni			
** HUOM: Jos laskennallinen vuorokausiannos on 2.5-5 mg, käytetään annosta 5 mg joka toinen päivä (tai 2.5 mg kerran päivässä). Jos laskennallinen vuorokausiannos on alle 2.5 mg lamotrigiinia ei tule käyttää.			

Potilaille, jotka käyttävät sellaisia epilepsialääkkeitä, joiden farmakokineettisiä interaktioita lamotrigiinin kanssa ei tunneta, lamotrigiinin annosta suositellaan nostettavaksi siten kuin potilaille, jotka käyttävät samanaikaisesti valproaattia.

Ihottumavaaran vuoksi suositeltua aloitusannosta ei pidä ylittää eikä annosta nostaa esitettyä nopeammin (ks. 4.4).

On todennäköistä, että 2-6-vuotiaat potilaat tarvitsevat ylläpitoannoksen, joka on suositellun annosvälin korkeammassa päässä.

Alle 2-vuotiaat lapset

Lamotrigiinin käytöstä alle 2-vuotiaille lapsille ei ole riittävästi tietoa.

Vanhukset (yli 65-vuotiaat):

Annosta ei tarvitse muuttaa suositellusta. Lamotrigiinin farmakokineetiikka tässä ikäryhmässä ei poikkea merkittävästi nuorempien aikuisten farmakokineetiikasta.

Maksan toiminnanvaja

Aloitusannosta, annosten nostamista ja ylläpitoannoksia on yleensä pienennettävä noin 50 % potilailla, joiden maksan toiminta on kohtalaisesti heikentynyt (Child Pugh B-luokitus) ja 75 % potilailla, joiden maksan toiminta on vakavasti heikentynyt (Child Pugh C-luokitus). Annosten nostaminen ja ylläpitoannokset on määriteltävä kliinisen vasteen perusteella.

Antotapa

Tabletit tulee ottaa liuotettuna lasilliseen vettä.

4.3 Vasta-aiheet

Tunnettu yliherkkyys lamotrigiinille tai lääkevalmisteen apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Hoidon yhteydessä on raportoitu ihohaittavaikutuksia, jotka yleensä ovat ilmaantuneet ensimmäisten 8 viikon aikana lamotrigiinihoidon aloittamisesta. Suurin osa ihottumista on lieviä ja itsestään rajoittuvia, mutta myös vakavia, mahdollisesti hengenvaarallisia ihottumia, kuten Stevens-Johnsonin oireyhtymä (SJS) ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (TEN), on kuvattu harvinaisissa tapauksissa (katso 4.8).

Vakavien ihottumien raportoitu esiintyvyys Stevens-Johnsonin oireyhtymänä aikuisilla ja yli 12-vuotiailla lapsilla on 1/1000. Riski alle 12-vuotiailla lapsilla on suurempi kuin aikuisilla.

Useista kliinisistä tutkimuksista saatu tieto viittaa siihen, että sairaalahoitoa vaativien alle 12-vuotiaiden lasten ihottumien esiintyvyys vaihtelee välillä 1/300–1/100.

Lapsilla ihottuman ilmaantumista voidaan erehtyä luulemaan tulehdukseksi. Lääkäreiden on syytä ottaa lääkereaktion mahdollisuus huomioon lapsilla, joille kehittyy ihottumaoireita ja kuumetta kahdeksan ensimmäisen hoitoviikon aikana.

Lisäksi ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä

- korkeaan lamotrigiinin aloitusannokseen ja annoksen nostamiseen suositeltua nopeammin (*katso 4.2*);
- samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (*katso 4.2*).

Kaikki potilaat (aikuiset ja lapset), joille ilmestyy ihottuma, on tutkittava välittömästi ja lamotrigiinihoito on keskeytettävä, ellei ole selvää, että ihottuma ei liity lääkkitykseen.

Ihottuma on myös kuvattu osana yliherkkyysoireyhtymää, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto, mukaan lukien kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus ja veren kuvan sekä maksan poikkeavuudet. Oireyhtymän vakavuus vaihtelee huomattavasti ja se saattaa, tosin harvoin, johtaa DIC-oireyhtymään (disseminoitunut intravaskulaarinen koagulaatio) ja useiden elinten toiminnan vajaukseen. On tärkeää huomioida, että varhaisia yliherkkyysoireita (esim. kuumetta ja lymfadenopatiaa) voi esiintyä, vaikka ihottumaa ei esiinnykään. Potilasta on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, jos merkkejä tai oireita ilmaantuu. Jos tällaisia merkkejä ja oireita ilmaantuu, potilas on välittömästi tutkittava ja lamotrigiinihoito keskeytettävä, ellei oireille löydy muuta syytä.

Kuten muidenkin epilepsialääkkeiden, myös lamotrigiinihoidon äkillinen lopettaminen voi aiheuttaa kohtausten kimmovasteen (rebound). Elleivät turvallisuusnäkökohdat (esim. ihottuma) vaadi hoidon välitöntä lopettamista, lamotrigiinihoito lopetetaan kahden viikon aikana annosta asteittain pienentäen.

Farmakokineettisten yhteisvaikutusten mahdollisuus on huomioitava kaikkien lääkemuutosten yhteydessä (*katso 4.2 ja 4.5*). Joillakin potilailla lamotrigiini, kuten muutkin epilepsialääkkeet, voi lisätä kohtauksia.

Lamotrigiini estää heikosti dihydrofolaattireduktaasin toimintaa ja siten on mahdollista, että se vaikuttaa pitkäaikaishoidon aikana foolihapon metaboliaan. Pitkäaikaislääkityksen aikana lamotrigiini ei aiheuttanut kuitenkaan merkittäviä muutoksia hemoglobiinipitoisuudessa, MCV-arvoissa, tai seerumin tai punasolujen folaattipitoisuuksissa vuodenkaan kestäneen lääkkityksen jälkeen eikä punasolujen folaattipitoisuuksissa 5 vuotta kestäneen lääkkityksen jälkeenkään.

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

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

Suositellaan, että potilaille, jotka saavat lamotrigiinia pitkäaikaishoitona tehdään silmälääkärin tarkastus ennen hoidon aloittamista ja vuosittain sen aikana.

Potilaiden, joilla on synnynnäinen fruktoosi intoleranssi, ei tulisi ottaa tätä lääkettä.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa ja muut yhteisvaikutukset

Potilailla, jotka ovat käyttäneet karbamatsepiinilääkitystä lamotrigiinihoidon aloittamisen jälkeen, on kuvattu keskushermostovaikutuksia, kuten päänsärkyä, pahoinvointia, näön hämärtymistä, huimausta, kahtena näkemistä ja ataksiaa. Oireet katoavat yleensä, kun karbamatsepiinin annostusta pienennetään.

Epilepsialääkkeet, jotka indusoivat lääkkeitä metaboloivia entsyymejä (kuten fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja primidoni) edistävät lamotrigiinin metaboliaa ja voivat aiheuttaa suuremman annoksen tarpeen (*katso 4.2*).

Natriumvalproaatti hidastaa lamotrigiinin metaboliaa ja pidentää lamotrigiinin keskimääräisen puoliintumisajan noin kaksinkertaiseksi (*katso 4.2*).

Ei ole osoitettu, että lamotrigiini indusoisi tai estäisi kliinisesti merkittävästi maksan oksidatiivisia entsyymejä, jotka metaboloivat lääkkeitä. Oletetaan, että lamotrigiini ei vaikuta tätä kautta metaboloituvien lääkeaineiden metaboliaan eikä niiden kliiniseen vaikutukseen ihmisillä.

Lamotrigiini voi indusoida omaa metaboliaansa, mutta sen vaikutus on vähäinen ja sillä ei todennäköisesti ole merkittäviä kliinisiä vaikutuksia.

Vaikka muiden epilepsialääkkeiden plasmapitoisuuksien muutoksia on kuvattu, valvotuissa tutkimuksissa ei ole osoitettu sitä, että lamotrigiini vaikuttaisi samanaikaisesti käytettyjen epilepsialääkkeiden plasmapitoisuuteen.

Kahdellatoista vapaaehtoisella naisella tehdyssä tutkimuksessa lamotrigiini ei vaikuttanut etinyyliestradiolin ja levonorgestreelin plasmapitoisuuksiin e-pillerin nauttimisen jälkeen. Kuitenkin, kuten yleensä aloitettaessa jatkuva lääkitys e-pillereitä käyttäville potilaille, potilaan tulisi ilmoittaa hoitavalle lääkärille kaikki kuukautisiin liittyvät muutokset.

Tapausselostuksen perusteella hormonaalisten ehkäisyvalmisteiden aloittaminen lamotrigiiniä käyttäville potilaille voi alentaa lamotrigiinin plasmapitoisuutta ja vähentää sen antikonvulsiiivista tehoa. On kuvattu tapauksia, joissa ehkäisyvalmisteiden lopettamisen seurauksena on ilmaantunut toksisia oireita ja plasman lamotrigiinipitoisuus on huomattavasti noussut.

Tapausselostuksen perusteella sertraliini voi lisätä lamotrigiinin toksisuutta nostamalla sen plasmapitoisuutta.

Yhteisvaikutukset folaatin metaboliaan (*katso 4.4 ja 4.6*).

4.6 Raskaus ja imetys

Raskaus

Lamotrigiinin käytöstä raskauden aikana on vielä vähän tietoa. Lamotrigiini läpäisee istukan merkittävässä määrin, sillä muutamalla altistuneella vastasyntyneellä on mitattu terapeuttisia tasoja vastaavia plasman lamotrigiinipitoisuuksia. Lamotrigiinia ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei hoitavan lääkärin mukaan äidille hoidosta koituva hyöty ole suurempi kuin kehittyvälle sikiölle koituva riski.

Lamotrigiinin ja valproaatin samanaikaiseen käyttöön raskauden aikana voi liittyä lisääntynyt sikiön epämuodostumariski. Siksi näiden lääkkeiden samanaikaista käyttöä on vältettävä ellei käyttöä katsota perustelluksi hyöty/haitta-arvion perusteella.

Lamotrigiini estää lievästi dihydrofolaattireduktaasia. Jos äiti saa folaattia estävää hoitoa raskauden aikana, on olemassa teoreettinen sikiön epämuodostumariski.

On suositeltavaa ottaa foolihappoa raskauden aikana ja jo ennen suunniteltua raskautta, koska foolihappo saattaa vähentää tätä teoreettista epämuodostumariskiä.

Imetys

Lamotrigiinin käytöstä imetyksen aikana on rajoitetusti tietoa. Alustavat tiedot osoittavat, että lamotrigiini erittyy äidinmaitoon pitoisuuksina, jotka ovat yleensä noin 40-60 % pitoisuudesta seerumissa. Niillä harvoilla pikkulapsilla, joiden tiedetään altistuneen lääkkeelle äidinmaidossa, lamotrigiinin pitoisuudet seerumissa saavuttivat tason, jolla farmakologiset vaikutukset ovat mahdollisia. Mahdollista imetyksen hyötyä on tarkkaan verrattava lapselle mahdollisesti koituviin vaaroihin.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutukset on luokiteltu seuraavasti:

Hyvin yleiset:	>1/10
Yleiset:	>1/100 ja <1/10
Melko harvinaiset:	>1/1000 ja <1/100
Harvinaiset:	>1/10.000 ja <1/1000
Hyvin harvinaiset:	<1/10.000 mukaan lukien yksittäiset raportit

	Hyvin yleiset	Yleiset	Melko harvinaiset	Harvinaiset	Hyvin harvinaiset
Ihon- ja ihonalaiskerrosten häiriöt	ihottuma ¹⁾			Stevens Johnsonin syndrooma	toksinen epidermaalinen nekrolyysi
Veren ja imunestjärjestelmän häiriöt					hematologiset poikkeamat ²⁾
Immuunijärjestelmän häiriöt					yliherkkyysyndrooma
Psyykkiset häiriöt		ärtyneisyys	agressiivisuus		nykiminen, hallusinaatit, sekavuus
Hermoston häiriöt	päänsärky, huimaus	uneliaisuus, unettomuus, vapina, nystagmus, ataksia			levottomuus, horjuminen, liikehäiriöt, parkinsonismin

					paheneminen, ekstrapyramidaalioireet, koreoatetosis, kouristusten lisääntyminen ³⁾
Silmäsairaudet	kahtena näkeminen, epätarkka näkö			konjunktiviitti	
Ruuansulatuskanavan häiriöt		mahavaivat, pahoinvointi, oksentelu, ripuli			
Maksa- ja sappihäiriöt					maksarvojen nousu, maksan toiminnanvaja- us, maksan toimintahäiriö ⁴⁾
Tuki- ja liikuntaelinten ja sidekudosten häiriöt					lupuksen kaltaiset reaktiot
Yleisloukkoiset häiriöt		väsymys			

1) Kliinisissä kaksoissokkotutkimuksissa, joissa lamotrigiinia annettiin lisälääkkeenä, 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 lääkitys lopetetaan (ks. 4.4 Varoitukset ja varotoimet).

Vakavat ihottumat ovat lapsilla yleisiä (1 %:lla) ja aikuisilla melko harvinaisia (0,3 %).

Ihottumat ovat yleisempiä silloin, kun lamotrigiinia käytetään yhdistelmänä muiden epilepsialääkkeiden kanssa.

Vakavia, potentiaalisesti hengenvaarallisia iho-oireita, kuten Stevens Johnsonin syndrooma ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi (Lyellin syndrooma), on raportoitu harvoin. Vaikka useimmat potilaat paranevat, kun lääkehoito lopetetaan, joillekin potilaille voi jäädä pysyviä arpimuodostumia ja yksittäisiä kuolemantapauksia on raportoitu. (ks. 4.4 Varoitukset ja varotoimet).

Ihottuman esiintymisen vaara näyttää olevan voimakkaasti yhteydessä:

* korkeisiin lamotrigiini-aloitusannoksiin ja annoksen nostamiseen suositeltua nopeammin (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

* samanaikaiseen valproaattilääkitykseen (ks. 4.2 Annostus ja antotapa).

Ihottumaa on myös raportoitu osana yliherkkyyssyndroomaa, johon liittyy vaihteleva systeeminen oireisto (kuume, lymfadenopatia, kasvojen turvotus, veren ja maksan

poikkeavuudet, DIC-oireyhtymä, useiden elinten toiminnan pysähtyminen, ks. 4.4 Varoitukset ja varotoimet).

2) Hematologiset poikkeamat (mm. neutropenia, leukopenia, anemia, trombosytopenia, pansytopenia, aplastinen anemia ja agranulosytoosi) voivat liittyä tai olla liittymättä yliherkkyyssyndroomaan.

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

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

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

4.9 Yliannostus

Oireet

On kuvattu tapauksia, joissa potilas on ottanut 10-20-kertaisen annoksen verrattuna suurimpaan terapeuttiin annokseen. Yliannoksesta seuranneita oireita ovat olleet nystagmus, ataksia, tajunnan tason lasku ja kooma.

Hoito

Jos potilas saa yliannoksen lamotrigiinia, hänet on syytä ottaa sairaalahoitoon tarkkailuun ja hänelle tulee antaa tarvittavaa tukihoitoa. Mahahuhtelu saattaa olla aiheellinen.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Epilepsialääke
ATC-koodi: N03A X09

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

Farmakodynaamisissa kokeissa, joissa arvioitiin lääkkeiden vaikutuksia keskushermostoon, tulokset 240 mg:n lamotrigiiniannoksen antamisesta terveille vapaaehtoisille koehenkilöille eivät poikenneet lumelääkityksellä saaduista.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Lamotrigiini imeytyy suolistosta nopeasti ja täydellisesti, ilman merkittävää ensivaiheen (first pass) metaboliaa. Huippupitoisuus plasmassa saavutetaan 2,5 tuntia oraalisen annostuksen jälkeen. Ruoka viivyttaa hieman huippupitoisuuden saavuttamista, mutta imeytymisasteeseen

sillä ei ole vaikutusta. Farmakokinetiikka on lineaarista 450 mg saakka, mikä on korkein tutkittu kerta-annos.

Jakautuminen

Lamotrigiini sitoutuu plasman proteiiniin 55-prosenttisesti. On hyvin epätodennäköistä, että syrjäytyminen plasman proteiinista aiheuttaisi toksisia vaikutuksia. Jakautumistilavuus on noin 1 l/kg.

Metabolia

Lamotrigiini indusoi omaa metaboliaansa vähäisessä määrin annoksesta riippuen. Ei ole kuitenkaan osoitettu, että lamotrigiini vaikuttaisi muiden epilepsialääkkeiden farmakokinetiikkaan ja saadut tulokset viittaavat siihen, että interaktiot lamotrigiinin ja sytokromi P450 –entsyymien metaboloimien lääkkeiden välillä ovat epätodennäköisiä. UDP-glukuronyylitransferaasit vastaavat lamotrigiinin metaboliasta.

Eliminaatio

Puhdistuma ja eliminaation puoliintumisaika eivät riipu annoksesta. Keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika terveillä aikuisilla on 24-35 tuntia. Keskimääräinen vakaan tilan puhdistuma terveillä vapaaehtoisilla koehenkilöillä on 39 ± 14 ml/min. Puhdistuma on ensisijaisesti metabolista ja siitä seuraa eliminaatio virtsaan glukuroituneena. Alle 10 % erittyy muuttumattomana virtsaan, ja noin 2 % erittyy ulosteeseen.

Gilbertin oireyhtymää (glykuronyylitransferaasin puute) sairastavia potilaita tutkittaessa keskimääräinen puhdistuma oli vähentynyt 32 prosentilla verrattaessa heitä verrokkiryhmään, mutta arvot olivat normaalitasolla koko väestöön verrattaessa.

Lamotrigiinin puoliintumisaikaan vaikuttavat huomattavasti muut samanaikaisesti käytettävät lääkkeet. Keskimääräinen puoliintumisaika lyhenee noin 14 tuntiin, kun lamotrigiinia annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoiden lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin kanssa ja pitenee keskimäärin 70 tuntiin, kun sitä annetaan samanaikaisesti pelkän valproaatin kanssa (katso 4.2).

Erityiset potilasryhmät

Lapset

Painon mukaan laskettu puhdistuma on lapsilla suurempi kuin aikuisilla ja arvot ovat suurimmat alle 5-vuotiailla lapsilla. Lamotrigiinin keskimääräinen puoliintumisaika on yleensä lyhyempi lapsilla kuin aikuisilla, keskimäärin noin 7 tuntia, kun sitä annetaan samanaikaisesti entsyymejä indusoiden lääkkeiden, kuten karbamatsepiinin tai fenytoiinin kanssa ja se pitenee keskimäärin 45-50 tuntiin, kun sitä annetaan samanaikaisesti pelkän natriumvalproaatin kanssa (katso 4.2).

Vanhukset

Nuoria ja iäkkäitä potilaita 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 12 terveellä vanhukseksi 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 vajaatoiminta

Lamotrigiinihoidosta ei ole kokemuksia munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Farmakokineettiset tutkimukset, joissa annettiin kerta-annos munuaisten vajaatoimintaa sairastaville koehenkilöille, osoittivat, että se ei vaikuta juurikaan lamotrigiinin farmakokinetiikkaan, mutta tärkeimmän glukuronidimetaboliitin pitoisuudet plasmassa kohosivat lähes kahdeksankertaisiksi heikentyneen munuaispuhdistuman vuoksi.

Maksan vajaatoiminta

24 potilaalla, jotka sairastivat eriasteista maksan vajaatoimintaa ja 12 terveellä verrokilla tehtiin kerta-annosta koskeva farmakokineettinen tutkimus. Keskimääräinen lamotrigiinin puhdistuma oli 0,31, 0,24 ja 0,10 ml/min potilailla, joilla oli A-, B- ja C-luokan (Child Pugh - luokitus) maksan vajaatoiminta verrattuna puhdistumaan 0,34 ml/min terveillä verrokeilla. Yleensä B- ja C-luokan maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille tulisi antaa pienennettyjä annoksia (katso 4.2).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Mutageenisuustutkimukset osoittavat, että lamotrigiini ei ole mutageeninen eikä aiheuta geneettistä riskiä ihmiselle. Rotilla ja hiirillä tehtyjen pitkäaikaistutkimusten mukaan lamotrigiini ei ole karsinogeeninen.

Eläinkokeissa ei ole havaittu merkkejä lamotrigiinin teratogeenisyydestä tai fertiiliteettiä muuttavasta vaikutuksesta, mutta emoilla on todettu toksisia oireita ja vastasyntyneillä toissijaisia toksisia merkkejä kuten alentunutta syntymäpainoa ja hidastunutta luutumista. Myös sikiökuolemia on havaittu.

Lamotrigiinin vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole kokemuksia.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

kalsiumkarbonaatti, sorbitoli, mikrokiteinen selluloosa, krospovidoni, maissitärkkelys, talkki, mustaherukanmakuinen aromiaine, sakkariinatrium, natriumstearyyliifumaraatti, vedetön kolloidinen piidioksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

2 vuotta

6.4 Säilytys

Trilham 5 mg dispergoituvat tabletit: Säilytä alle 25°C.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Al/PVC/Aclar läpipainopakkaus

Pakkauskoot:

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

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Käyttö- ja käsittelyohjeet

Ei erityisohjeita.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

M.R. Pharma GmbH
Waldstraße 30
D-22889 Tangstedt
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

Mtnr. 18462
Mtnr. 18463
Mtnr. 18464
Mtnr. 18465
Mtnr. 18466

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

-

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

14.06.2004