1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lambipol 25 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten
Lambipol 50 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten
Lambipol 100 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten
Lambipol 200 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Lambipol 25 mg kauwtablet/dispergeerbare tablet bevat 25 mg lamotrigine.
Elke Lambipol 50 mg kauwtablet/dispergeerbare tablet bevat 50 mg lamotrigine.
Elke Lambipol 100 mg kauwtablet/dispergeerbare tablet bevat 100 mg lamotrigine.
Elke Lambipol 200 mg kauwtablet/dispergeerbare tablet bevat 200 mg lamotrigine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauwtablet/dispergeerbare tablet.

25 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tabletten van 5,2 mm met een geur van zwarte bessen met de markering 'GSCL5' aan de ene zijde en '25' aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

50 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tabletten van 6,6 mm met een geur van zwarte bessen met de markering 'GSCX7' aan de ene zijde en '50' aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

100 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tabletten van 8,3 mm met een geur van zwarte bessen met de markering 'GSCL7' aan de ene zijde en '100' aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

200 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tabletten van 10,4 mm met een geur van zwarte bessen met de markering 'GSEC5' aan de ene zijde en '200' aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie
Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder:
- adjuvante of monotherapie behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische epilepsie
- aanvallen geassocieerd met het Syndroom van Lennox-Gastaut. Lambipol wordt gegeven als adjuvante behandeling maar mag ook het initiële antiepilepticum zijn bij het Syndroom van Lennox-Gastaut

Pediatrische patiënten en adolescenten van 2 tot en met 12 jaar oud:
- adjuvante behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische aanvallen en aanvallen geassocieerd met Lennox-Gastaut syndroom
- monotherapie bij typische absence epilepsie

Bipolaire aandoening

Volwassenen van 18 jaar en ouder:
- preventie van depressieve episodes bij patiënten met een bipolaire I aandoening die voornamelijk depressieve episodes ervaren (zie rubriek 5.1)

Lambipol is niet geïndiceerd voor de acute behandeling van manische of depressieve episodes.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Lambipol kauwtabletten/dispergeerbare tabletten mogen worden gekauwd, opgelost in een kleine hoeveelheid water (minstens zoveel dat de hele tablet onder water staat) of in zijn geheel worden ingenomen met wat water. Probeer niet om gedeeltelijke hoeveelheden van de kauwtabletten/dispergeerbare tabletten toe te dienen.

Als de berekende hoeveelheid lamotrigine (bijvoorbeeld voor de behandeling van kinderen met epilepsie of patiënten met een afgenomen leverfunctie) niet in hele tabletten is uit te drukken, moet de dosering die wordt ingenomen het lagere aantal hele tabletten zijn.

Herstarten van de behandeling

Voorschrijvers moeten de noodzaak voor het opbouwen van de medicatie tot de onderhoudsdosering beoordelen indien patiënten, die om welke reden dan ook gestopt zijn met lamotrigine, opnieuw starten. Dit vanwege het risico op ernstige rash dat in verband is gebracht met hoge initiële doseringen en met het overschrijden van de stapsgewijze verhoging van lamotrigine (zie rubriek 4.4). Hoe groter het tijdsinterval vanaf de voorgaande dosering, des te meer aandacht er moet zijn voor de stapsgewijze verhoging tot de onderhoudsdosering. Indien het tijdsinterval na discontinuering van lamotrigine langer is geleden dan vijfmaal de halfwaardetijd (zie rubriek 5.2), moet Lambipol normaal gesproken getitreerd worden tot de onderhoudsdosering volgens het daartoe geëigende insluipschema.

Er wordt aanbevolen niet met Lambipol te herstarten bij patiënten die de behandeling gestaakt hebben wegens rash die in verband is gebracht met een eerdere behandeling met lamotrigine tenzij het mogelijke voordeel opweegt tegen het risico.

Epilepsie

De aanbevolen dosisopbouw en onderhoudsdoseringen voor volwassenen en adolescenten ouder dan 13 jaar (tabel 1) en voor kinderen en adolescenten van 2 tot en met 12 jaar oud (tabel 2) staan hieronder vermeld. Vanwege het risico op rash moeten de startdosering en de daarna volgende stapsgewijze verhoging niet worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Indien gelijktijdig toegediende anti-epileptica worden gestaakt of andere anti-epileptica/geneesmiddelen worden toegevoegd aan behandelschema's die lamotrigine bevatten, moet aandacht worden besteed aan het effect dat dit kan hebben op de farmacokinetiek van lamotrigine (zie rubriek 4.5).

Tabel 1: Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder - aanbevolen insluipschema bij epilepsie

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie:	25 mg/dag (eenmaal daags)	50 mg/dag (eenmaal daags)	100-200 mg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 50-100 mg tot een optimale respons is bereikt Voor sommige patiënten is 500 mg per dag noodzakelijk om de gewenste respons te bereiken
Adjuvante therapie MET valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die met valproaat worden behandeld, al dan niet in combinatie met andere geneesmiddelen	12,5 mg/dag (toegediend als 25 mg om de dag)	25 mg/dag (eenmaal daags)	100-200 mg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 25-50 mg totdat een optimale respons is bereikt
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die zonder valproaat worden behandeld maar met: fenytoïne carbamazepine fenobarbital primidon rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/dag (eenmaal daags)	100 mg/dag (twee afzonderlijke doses)	200-400 mg/dag (twee afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 100 mg totdat een optimale respons is bereikt Sommige patiënten hebben een dosering van 700 mg/dag nodig om de beoogde respons te bereiken
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt met andere geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren	25 mg/dag (eenmaal daags)	50 mg/dag (eenmaal daags)	100-200 mg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 50-100 mg totdat een optimale respons is bereikt
Bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacokinetische interacties met lamotrigine op dit moment niet bekend zijn (zie rubriek 4.5) moet de doseringsopbouw worden aangehouden zoals wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat.			

*Tabel 2: Kinderen en adolescenten van 2 tot en met 12 jaar oud - aanbevolen insluipschema bij epilepsie (totale dagelijkse dosering in mg/kg lichaamsgewicht per dag) ***

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie bij typische absence epilepsie:	0,3 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses)	0,6 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses)	1-15 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 0,6 mg/kg/dag tot een optimale respons is bereikt met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
Adjuvante therapie MET valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die met valproaat worden behandeld, al dan niet in combinatie met andere geneesmiddelen	0,15 mg/kg/dag (eenmaal daags)	0,3 mg/kg/dag (eenmaal daags)	1-5 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 0,3 mg/kg/dag totdat een optimale respons is bereikt met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die zonder valproaat worden behandeld maar met: fenytoïne carbamazepine fenobarbital primidon rifampicine lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/dag (twee afzonderlijke doses)	1,2 mg/kg/dag (twee afzonderlijke doses)	5-15 mg/kg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 1,2 mg/kg/dag totdat een optimale respons is bereikt, met als maximale onderhoudsdosering 400 mg/dag
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema moet worden gebruikt met andere geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren	0,3 mg/kg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses)	0,6 mg/kg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses)	1-10 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen elke 1 à 2 weken worden verhoogd met een maximum van 0,6 mg/kg/dag totdat een optimale respons is bereikt, met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
Bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacokinetische interacties met lamotrigine op dit moment niet bekend zijn (zie rubriek 4.5) moet de doseringsopbouw worden aangehouden zoals wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat.			

** Als de berekende dosis lamotrigine niet kan worden bereikt met hele tabletten, moet de dosis naar beneden worden afgerond op de dichtstbijzijnde hele tablet.

Om er zeker van te zijn dat een therapeutische dosering gehandhaafd blijft, moet het gewicht van het kind bijgehouden worden en moet, als het gewicht wijzigt, de dosering opnieuw beoordeeld worden.

Het is te verwachten dat kinderen van twee tot zes jaar een onderhoudsdosering nodig hebben, die aan de bovenkant van de aanbevolen doseringen ligt.

Indien de epilepsie onder controle is gebracht met een combinatie van anti-epileptica, kunnen de andere anti-epileptica worden afgebouwd, en kunnen de patiënten verder worden behandeld met Lambipol monotherapie.

Pediatrische patiënten jonger dan 2 jaar

Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van lamotrigine als adjuvante behandeling van partiële epilepsie bij kinderen van 1 maand tot 2 jaar (zie rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar bij kinderen jonger dan 1 maand. Daarom wordt gebruik van Lambipol niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar. Als, gebaseerd op klinische noodzaak, toch een beslissing om te behandelen wordt genomen, zie dan rubrieken 4.4, 5.1 en 5.2.

Bipolaire aandoening
De aanbevolen dosisopbouw en onderhoudsdosering voor volwassenen van 18 jaar en ouder worden in de tabellen hieronder weergegeven. Het overgangsschema houdt een stijging van de dosering lamotrigine in tot een gestabiliseerde onderhoudsdosering in een periode van zes weken (tabel 3). Na deze periode kan het gebruik van andere psychotrope geneesmiddelen en/of anti-epileptica gestaakt worden, indien dit klinisch geïndiceerd is (zie tabel 4). De doseringsaanpassingen na toevoeging van andere psychotrope geneesmiddelen en/of anti-epileptica worden eveneens hieronder weergegeven (tabel 5). Vanwege het risico op rash mogen de startdosering en de daarop volgende stapsgewijze verhogingen van de dosering niet worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Tabel 3: Volwassenen van 18 jaar en ouder - aanbevolen insluipschema tot de totaal dagelijkse onderhoudsdosering bij behandeling van bipolaire aandoening

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Week 5	Beoogde stabilisatiedosering (week 6)*
Monotherapie met lamotrigine OF adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt met andere geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren	25 mg/dag (eenmaal daags)	50 mg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses)	100 mg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses	200 mg/dag - de gebruikelijke beoogde dosering voor een optimale respons (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses) Doseringen tussen 100 en 400 mg/dag zijn gebruikt in klinische onderzoeken
Adjuvante therapie MET valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die met valproaat worden behandeld, al dan niet in combinatie met andere geneesmiddelen	12,5 mg/dag (toegediend als 25 mg om de dag)	25 mg/dag (eenmaal daags)	50 mg/dag (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses)	100 mg/dag - de gebruikelijke beoogde dosering voor een optimale respons (eenmaal daags of twee afzonderlijke doses) Een maximum dosering van 200 mg/dag kan worden gebruikt, afhankelijk van de klinische respons
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt voor patiënten die zonder valproaat worden behandeld maar met: fenytoïne carbamazepine fenobarbital primidon rifampicine lopinavir/ritonavir	50 mg/dag (eenmaal daags)	100 mg/dag (twee afzonderlijke doses)	200 mg/dag (twee afzonderlijke doses)	300 mg/dag in week 6, indien nodig verhoogd tot de gebruikelijke beoogde dosering van 400 mg/dag in week 7 om een optimale respons te bereiken (twee afzonderlijke doses)
Bij patiënten die anti-epileptica gebruiken waarvan de farmacokinetische interacties met lamotrigine op dit moment niet bekend zijn (zie rubriek 4.5) moet de doseringsopbouw worden aangehouden zoals aanbevolen voor de combinatie met valproaat.				

* De beoogde stabilisatiedosering verandert, afhankelijk van de klinische respons.

Tabel 4: Volwassenen van 18 jaar en ouder - totale dagelijkse gestabiliseerde onderhoudsdosering na staken van de gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen bij de behandeling van een bipolaire aandoening

Zodra de beoogde dagelijkse gestabiliseerde onderhoudsdosering is bereikt, kan het gebruik van andere geneesmiddelen worden gestaakt volgens het onderstaande schema.

<table>
<tr><td>Behandelregime</td><td>Huidige lamotrigine stabilisatiedosering (voor het staken van de medicatie)</td><td>Week 1 (vanaf staken van de medicatie)</td><td>Week 2</td><td>Week 3
en verder*</td></tr>
<tr><td colspan="5">Stoppen van gebruik van valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Zodra het gebruik van valproaat wordt gestaakt, moet de stabilisatiedosering worden verdubbeld, waarbij een toename van meer dan 100 mg/week niet mag worden overschreden</td><td>100 mg/dag</td><td>200 mg/dag</td><td colspan="2">Handhaaf deze dosering (200 mg/dag)
(twee afzonderlijke doses)</td></tr>
<tr><td>200 mg/dag</td><td>300 mg/dag</td><td>400 mg/dag</td><td>Handhaaf deze dosering (400 mg/dag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Stoppen van lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dit doseringsschema moet worden gebruikt indien het gebruik van de volgende geneesmiddelen wordt gestaakt:

fenytoïne
carbamazepine
fenobarbital
primidon
rifampicine
lopinavir/ritonavir</td><td>400 mg/dag</td><td>400 mg/dag</td><td>300 mg/dag</td><td>200 mg/dag</td></tr>
<tr><td>300 mg/dag</td><td>300 mg/dag</td><td>225 mg/dag</td><td>150 mg/dag</td></tr>
<tr><td>200 mg/dag</td><td>200 mg/dag</td><td>150 mg/dag</td><td>100 mg/dag</td></tr>
<tr><td colspan="5">Stoppen van geneesmiddelen die NIET significant lamotrigine-glucuronidering remmen of induceren (zie rubriek 4.5):</td></tr>
<tr><td>Dit doseringsschema moet worden gebruikt indien het gebruik van andere geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren, wordt gestaakt</td><td colspan="4">Handhaaf de beoogde dosis behaald via dosistitratie (200 mg/dag; twee afzonderlijke doses; dosisbereik 100-400 mg/dag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacokinetische interactie met lamotrigine momenteel niet bekend is (zie rubriek 4.5), is het aanbevolen behandelschema voor lamotrigine om in eerste instantie de huidige dosering te handhaven en op geleide van de klinische respons de lamotrigine behandeling aan te passen.</td></tr>
</table>

* De dosering kan worden verhoogd tot 400 mg/dag indien nodig

Tabel 5: Volwassenen van 18 jaar en ouder - aanpassing van de dagelijkse dosering lamotrigine na toevoeging van een ander geneesmiddel voor de behandeling van een bipolaire aandoening

Er is geen klinische ervaring met het aanpassen van de dagelijkse lamotrigine dosering na toevoeging van andere geneesmiddelen. De volgende aanbevelingen kunnen echter worden gedaan, gebaseerd op interactie-onderzoeken met andere geneesmiddelen:

Behandelregime	Huidige lamotrigine stabilisatiedosering (voor toevoegen van medicatie)	Week 1 (vanaf de toevoeging)	Week 2	Week 3 en verder
Toevoeging van valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrogine:				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt indien valproaat wordt toegevoegd, onafhankelijk van andere gelijktijdig gebruikte geneesmiddelen	200 mg/dag	100 mg/dag	Handhaaf deze dosering (100 mg/dag)	
	300 mg/dag	150 mg/dag	Handhaaf deze dosering (150 mg/dag)	
	400 mg/dag	200 mg/dag	Handhaaf deze dosering (200 mg/dag)	
Toevoeging van lamotrigine-glucuronideringsinduceerders bij patiënten die GEEN valproaat gebruiken (zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt indien de volgende geneesmiddelen worden toegevoegd zonder valproaat: fenytoïne carbamazepine fenobarbital primidon rifampicine lopinavir/ritonavir	200 mg/dag	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag
	150 mg/dag	150 mg/dag	225 mg/dag	300 mg/dag
	100 mg/dag	100 mg/dag	150 mg/dag	200 mg/dag
Toevoeging van geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering NIET significant remmen of induceren (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema moet worden gebruikt indien andere geneesmiddelen, die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren, worden toegevoegd	Handhaaf de beoogde dosis behaald via dosistitratie (200 mg/dag; dosisbereik 100-400 mg/dag)			
Bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacokinetische interactie met lamotrigine momenteel niet bekend is (zie rubriek 4.5) moet het behandelschema, dat wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat, worden gebruikt.				

Discontinueren van Lambipol bij patiënten met een bipolaire aandoening
In klinische onderzoeken was er geen toename in de incidentie, ernst of het type bijwerking na abrupt staken van het gebruik van lamotrigine versus placebo. Vandaar dat patiënten het gebruik van Lambipol kunnen staken zonder een stapsgewijze dosisreductie.

Pediatrische patiënten en adolescenten jonger dan 18 jaar
Lambipol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar oud aangezien een gerandomiseerd onttrekkingsonderzoek geen significante werkzaamheid aantoonde en een toegenomen aantal meldingen van zelfmoordneigingen liet zien (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Algemene doseringsaanbevelingen voor Lambipol bij speciale patiëntengroepen:

Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken
Het gebruik van een ethinylestradiol/levonorgestrel (30 µg/150 µg) combinatie versnelt de klaring van lamotrigine met ongeveer een factor twee, wat resulteert in een verlaging van de lamotriginespiegels.

Na titratie kunnen hogere onderhoudsdoseringen lamotrigine nodig zijn (tot een factor twee) om een maximale therapeutische respons te bereiken. Tijdens de pilvrije week is een tweevoudige stijging in lamotriginespiegels waargenomen. Dosis-gerelateerde bijwerkingen kunnen niet worden uitgesloten. Vandaar dat een anticonceptiemethode zonder pilvrije week overwogen moet worden als eerstelijns-behandeling (bijvoorbeeld via continue hormonale anticonceptie of via niet-hormonale methodes; zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het starten van hormonale anticonceptie bij patiënten die reeds onderhoudsdoseringen lamotrigine gebruiken en die GEEN lamotrigine-glucuronideringsinduceerders gebruiken
De onderhoudsdosering lamotrigine zal in de meeste gevallen verhoogd moeten worden met een factor twee (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Er wordt aanbevolen dat vanaf het moment dat de hormonale anticonceptie wordt gestart, de lamotriginedosering wekelijks wordt verhoogd met 50 tot 100 mg/dag afhankelijk van de individuele klinische respons. Dosisstijgingen mogen deze snelheid niet overschrijden, tenzij de klinische respons grotere stijgingen rechtvaardigt.
Meting van serumlamotrigineconcentraties voor en na het starten met de hormonale anticonceptiva kan worden overwogen ter bevestiging dat de uitgangsconcentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Indien nodig moet de dosering worden aangepast. Bij vrouwen die een hormonaal anticonceptivum gebruiken die een week inactieve behandeling omvat (een pilvrije week), moet het serumlamotriginegehalte worden gecontroleerd tijdens de derde week van de actieve behandeling, dus tussen dagen 15 en 21 van de pilcyclus. Daarom moet overwogen worden anticonceptie te gebruiken zonder pilvrije week (bijvoorbeeld via continue hormonale anticonceptie of via niet-hormonale methodes; zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Het stoppen van hormonale anticonceptie bij patiënten die reeds onderhoudsdoseringen lamotrigine gebruiken en die GEEN lamotrigine-glucuronideringsinduceerders gebruiken
De onderhoudsdosering lamotrigine zal in de meeste gevallen met zo'n 50% verlaagd moeten worden (zie rubrieken 4.4 en 4.5). Er wordt aanbevolen om de dagelijkse dosering lamotrigine geleidelijk wekelijks met 50-100 mg te verlagen (met een snelheid die 25% van de dagelijkse dosering per week niet overschrijdt) in een periode van drie weken, tenzij de klinische respons anders aangeeft. Het meten van de serumlamotrigineconcentraties voor en na het stoppen met de hormonale anticonceptiva kan worden overwogen, ter bevestiging dat de uitgangsconcentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Het serumlamotriginegehalte moet bij vrouwen die een hormonaal anticonceptivum gebruiken die een week inactieve behandeling omvat (een pilvrije week) worden gecontroleerd tijdens de derde week actieve behandeling, dus tussen dagen 15 en 21 van de pilcyclus. Monsters voor het meten van de lamotriginegehaltes na het definitief staken van het gebruik van de anticonceptiepil moeten niet worden genomen tijdens de eerste week nadat met de pil gestopt is.

Het starten van lamotrigine bij patiënten die reeds hormonale anticonceptiva gebruiken
De dosistitratie moet gebeuren volgens de normale doseringsaanbevelingen die in de tabellen omschreven staan.

Starten en stoppen met hormonale anticonceptiva bij patiënten die reeds onderhoudsdoseringen van lamotrigine gebruiken en die WEL lamotrigine-glucuronideringsinduceerders gebruiken
Aanpassing aan de aanbevolen onderhoudsdosering lamotrigine hoeft niet noodzakelijk te zijn.

Gebruik met andere oestrogeen bevattende geneesmiddelen
Andere oestrogeen bevattende therapieën, zoals hormoonvervangingstherapieën (HRTs), kunnen de werking van lamotrigine beïnvloeden. Daarom kan nauwgezette klinische monitoring van de werkzaamheid van lamotrigine, waaronder metingen van lamotrigineconcentraties, worden uitgevoerd om mogelijke dosisaanpassing te overwegen indien geschikt (zie rubriek 4.4).

Gebruik met atazanavir/ritonavir
Er zou geen aanpassing van het aanbevolen dosisopbouwschema voor lamotrigine nodig moeten zijn als lamotrigine wordt toegevoegd aan een bestaande atazanavir-/ritonavirbehandeling.
Bij patiënten die al een onderhoudsdosering lamotrigine gebruiken en die geen glucuroniderings-induceerders gebruiken, kan het nodig zijn de lamotriginedosering te verhogen als atazanavir/ritonavir wordt toegevoegd, of de lamotriginedosering te verlagen als de atazanavir-/ritonavirbehandeling wordt

gestaakt. Er moet een controle van de lamotrigine-plasmaspiegels uitgevoerd worden voor en gedurende de twee weken na het starten met of staken van de atazanavir-/ritonavirbehandeling, om na te gaan of een dosisaanpassing van de lamotrigine nodig is (zie rubriek 4.5).

Gebruik met lopinavir/ritonavir
Er zou geen aanpassing van het aanbevolen dosisopbouwschema voor lamotrigine nodig moeten zijn als lamotrigine wordt toegevoegd aan een bestaande lopinavir/rotinavirbehandeling.
Bij patiënten die al een onderhoudsdosering lamotrigine gebruiken en die geen glucuroniderings-induceerders gebruiken, kan het nodig zijn de lamotriginedosering te verhogen als lopinavir/ritonavir wordt toegevoegd, of de lamotriginedosering te verlagen als de lopinavir/ritonavirbehandeling wordt gestaakt. Er moet een controle van de lamotrigine-plasmaspiegels uitgevoerd worden voor en gedurende de twee weken na het starten met of staken van de lopinavir/ritonavirbehandeling, om na te gaan of een dosisaanpassing van de lamotrigine nodig is (zie rubriek 4.5).

Ouderen (ouder dan 65 jaar oud)
Er zijn geen doseringsaanpassingen nodig van het aanbevolen doseerschema. De farmacokinetiek van lamotrigine in deze leeftijdsgroep wijkt niet significant af van die van de niet-bejaarde volwassenen (zie rubriek 5.2).

Verminderde nierfunctie
Lambipol moet met de nodige voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Voor patiënten die in het eindstadium van nierfalen verkeren moet de startdosering lamotrigine worden afgestemd op de geneesmiddelen die gelijktijdig door de patiënt worden gebruikt. Gereduceerde onderhoudsdoseringen kunnen effectief zijn bij patiënten die significante functionele verminderde nierfunctie hebben (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Verminderde leverfunctie
De start-, de titreer- en de onderhoudsdoseringen moeten normaal gesproken met ongeveer 50% worden verlaagd bij patiënten met matige (Child Pugh graad B) en met 75% bij patiënten met ernstige (Child Pugh graad C) leverinsufficiëntie. Het titreren van de dosering en de onderhoudsdosering moeten worden aangepast op geleide van de klinische respons (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Huiduitslag

Er zijn meldingen van huidreacties die in het algemeen optraden binnen de eerste acht weken na de start van de behandeling met lamotrigine. De meeste meldingen van huiduitslag zijn mild en zelflimiterend van aard, hoewel er meldingen zijn van ernstige gevallen van huiduitslag, die een ziekenhuisopname en staken van de behandeling met lamotrigine vereisten. Sommige van deze ernstige gevallen omvatten mogelijk levensbedreigende huiduitslag, zoals het syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) en '*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms*' (DRESS); ook bekend als het '*hypersensitivity syndrome*' (HSS) (zie rubriek 4.8).

Bij volwassenen die deelnamen aan onderzoeken waarin de huidige lamotrigine doserings-aanbevelingen werden gevolgd, was de incidentie van ernstige huiduitslag ongeveer 1 op 500 bij epilepsiepatiënten. Ongeveer de helft van deze gevallen is gemeld als het syndroom van Stevens-Johnson (1 op de 1.000). In klinische onderzoeken bij patiënten met een bipolaire aandoening was de incidentie van ernstige huiduitslag ongeveer 1 op 1.000.

Het risico op ernstige huiduitslag bij kinderen is hoger dan bij volwassenen. De beschikbare gegevens uit een aantal onderzoeken suggereren dat de incidentie van huiduitslag geassocieerd met ziekenhuisopname bij kinderen varieert van 1 op 300 tot 1 op 100.

Bij kinderen kunnen de eerste tekenen van een huiduitslag ten onrechte worden aangezien voor een infectie. Indien kinderen tijdens de eerste acht weken van de behandeling symptomen krijgen van koorts of huiduitslag moet de behandelaar de mogelijkheid van een reactie op het geneesmiddel overwegen.

Verder blijkt dat het totale risico op huiduitslag sterk geassocieerd is met:
- hoge initiële doseringen lamotrigine en overschrijding van het aanbevolen insluipschema bij het instellen van de behandeling met lamotrigine (zie rubriek 4.2)
- gelijktijdig gebruik van valproaat (zie rubriek 4.2)

Men moet eveneens voorzichtig zijn bij de behandeling van patiënten met een voorgeschiedenis van een allergie of huiduitslag in reactie op andere anti-epileptica aangezien de frequentie van niet-ernstige huiduitslag na behandeling met lamotrigine ongeveer driemaal hoger was bij deze patiënten dan bij patiënten zonder een dergelijke voorgeschiedenis.

Het HLA-B*1502-allel bij personen van Aziatische (voornamelijk Han-Chinese en Thaise) afkomst blijkt geassocieerd te zijn met het risico op het ontwikkelen van SJS/TEN bij behandeling met lamotrigine. Als van deze patiënten bekend is dat zij positief zijn voor HLA-B*1502 moet het gebruik van lamotrigine zorgvuldig overwogen worden.

Alle patiënten (volwassenen en kinderen) die een huiduitslag ontwikkelen moeten direct geëvalueerd worden en de behandeling met lamotrigine moet onmiddellijk worden gestaakt, tenzij het duidelijk is dat er geen verband bestaat tussen de huiduitslag en de behandeling met lamotrigine. Het wordt aanbevolen niet opnieuw met lamotrigine te starten bij patiënten die gestopt zijn vanwege huiduitslag die geassocieerd is met een eerdere behandeling met lamotrigine, tenzij het potentiële voordeel duidelijk opweegt tegen het risico. Als een patiënt SJS, TEN of DRESS heeft ontwikkeld tijdens het gebruik van lamotrigine, mag de behandeling nooit meer opnieuw worden gestart bij deze patiënt.

Huiduitslag is ook gemeld als onderdeel van DRESS; ook bekend als overgevoeligheidssyndroom. Deze aandoening wordt geassocieerd met een variabel scala aan systemische symptomen waaronder koorts, lymfadenopathie, oedeem in het gelaat, bloed-, lever- en nierafwijkingen en aseptische meningitis (zie rubriek 4.8). Het klinische beeld van dit syndroom varieert in ernst en kan, in zeldzame gevallen, leiden tot een gedisseminеerde intravasculaire stolling (DIC) en multipel orgaanfalen. Het is belangrijk op te merken dat vroege tekenen van overgevoeligheid (bijv. koorts, lymfadenopathie) aanwezig kunnen zijn terwijl huiduitslag niet duidelijk waarneembaar is. Indien deze tekenen en symptomen aanwezig zijn, moet de patiënt onmiddellijk worden geëvalueerd en moet Lambipol therapie worden gestaakt, als een alternatieve etiologie niet kan worden vastgesteld.

In de meeste gevallen was aseptische meningitis reversibel na staken van de behandeling, maar het trad in een aantal gevallen opnieuw op na hernieuwde blootstelling aan lamotrigine. Hernieuwde blootstelling resulteerde in een snelle terugkeer van de symptomen die in vele gevallen ernstiger waren. De behandeling met lamotrigine mag niet opnieuw gestart worden bij patiënten die met de behandeling zijn gestopt vanwege aseptische meningitis die in verband is gebracht met een eerdere behandeling met lamotrigine.

Er zijn ook meldingen gedaan van fotosensitiviteitsreacties in verband met het gebruik van lamotrigine (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen trad de reactie op bij een hoge dosis (400 mg of meer), na dosisescalatie of snelle dosistitratie. Bij vermoeden van met lamotrigine geassocieerde fotosensitiviteit bij een patiënt met tekenen van fotosensitiviteit (zoals overmatige verbranding door de zon) moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Indien voortzetting van de behandeling met lamotrigine klinisch gerechtvaardigd wordt geacht, dient de patiënt te worden geadviseerd

blootstelling aan zonlicht en kunstmatig uv-licht te vermijden en beschermende maatregelen te nemen (bijvoorbeeld door beschermende kleding te dragen en zonnebrandmiddelen te gebruiken).

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH)

HLH is gemeld bij patiënten die lamotrigine gebruikten (zie rubriek 4.8). HLH wordt gekarakteriseerd door tekenen en symptomen zoals koorts, uitslag, neurologische symptomen, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, cytopenieën, hoge serum-ferritine, hypertriglyceridemie en afwijkingen in de leverfunctie en coagulatie. Symptomen treden over het algemeen op binnen 4 weken na het starten met de behandeling; HLH kan levensbedreigend zijn.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen die behoren bij HLH en hen moet worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken als zij deze symptomen ervaren tijdens de behandeling met lamotrigine.

Evalueer patiënten die dergelijke tekenen en symptomen ontwikkelen direct en overweeg de diagnose HLH. De behandeling met lamotrigine moet onmiddellijk worden gestaakt, tenzij een alternatieve etiologie kan worden vastgesteld.

Klinische verergering en risico op suïcide

Het optreden van suïcidale ideevorming en gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale ideevorming en gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid van een toegenomen risico voor lamotrigine niet uit.
Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale ideevorming en gedrag en een geschikte behandeling moet worden overwogen. Patiënten (en hun verzorgers) moeten erop gewezen worden dat er, indien er zich tekenen van suïcidale ideevorming of gedrag voordoen, medisch advies moet worden ingewonnen.

Patiënten met een bipolaire aandoening kunnen een verergering van hun symptomen van depressie en/of het optreden van zelfmoordneiging ervaren, of ze nu medicatie gebruiken voor de bipolaire aandoening (inclusief Lambipol) of niet. Daarom moeten patiënten die Lambipol voor bipolaire aandoening krijgen, nauwkeurig gecontroleerd worden op klinische verergering (waaronder het ontwikkelen van nieuwe symptomen) en zelfmoordneiging, vooral in het begin van een behandeling, of als de dosering wordt gewijzigd. Bepaalde patiënten, zoals diegenen met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of gedachten, jong volwassenen en die patiënten die een significante mate van suïcidale ideevorming hebben voordat zij met de behandeling beginnen, lijken een groter risico te hebben op suïcidale gedachten of zelfmoordpogingen. Zij moeten tijdens de behandeling nauwkeurig worden gecontroleerd.

Men moet overwegen om het therapeutische behandelschema te veranderen, of misschien het gebruik van het geneesmiddel te staken, bij patiënten die klinische verergering ervaren (waaronder het ontwikkelen van nieuwe symptomen) en/of bij het optreden van suïcidale ideevorming/gedrag. Dit geldt in het bijzonder als deze symptomen ernstig zijn, abrupt starten of als ze geen deel uitmaakten van de eerste symptomen van de patiënt.

Effecten van oestrogeen bevattende geneesmiddelen, waaronder hormonale anticonceptie, op de werkzaamheid van lamotrigine

Van een combinatie van ethinylestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) is aangetoond dat de klaring van lamotrigine met ongeveer een factor twee toeneemt wat resulteerde in afgenomen lamotriginespiegels (zie rubriek 4.5). Een verlaging van de lamotriginespiegels werd geassocieerd met verlies van aanvalscontrole. Volgend op het insluipen van lamotrigine zal in de meeste gevallen een hogere onderhoudsdosering lamotrigine nodig zijn (tot een factor twee), om een maximale therapeutische respons te bereiken.

Wanneer met orale anticonceptie wordt gestopt, kan de klaring van lamotrigine halveren. Toename van de lamotrigine concentraties kunnen geassocieerd zijn met dosisgerelateerde bijwerkingen. De patiënt moet hierop gecontroleerd worden.

Bij vrouwen die geen induceerder van de lamotrigine-glucuronidering gebruiken en die hormonale anticonceptie gebruiken die een week van inactieve medicatie inhoudt (bijvoorbeeld een pilvrije week), kunnen geleidelijke, voorbijgaande verhogingen van hun lamotriginespiegels optreden tijdens de week van de inactieve medicatie (zie rubriek 4.2). Dergelijke wisselingen in de lamotriginespiegels kunnen worden geassocieerd met bijwerkingen. Vandaar dat overwogen moet worden om als eerstelijnsbehandeling een anticonceptie te gebruiken zonder pilvrije week (bijvoorbeeld een continu hormonaal anticonceptivum of niet-hormonale methodes).

De interactie tussen andere orale anticonceptiva of andere oestrogeen bevattende therapieën (zoals HRT) en lamotrigine is niet bestudeerd, maar deze kunnen wellicht een vergelijkbaar effect op de farmacokinietiek van lamotrigine uitoefenen.

Effecten van lamotrigine op de werkzaamheid van hormonale anticonceptie

Een interactieonderzoek bij 16 gezonde vrijwilligers heeft aangetoond dat, wanneer lamotrigine en een hormonaal anticonceptivum (combinatie ethinylestradiol/levonorgestrel) gelijktijdig worden toegediend, er een lichte verhoging in de klaring van levonorgestrel en veranderingen in het serum-FSH en -LH kunnen optreden (zie rubriek 4.5). De invloed van deze veranderingen op de ovulatieactiviteit van het ovarium is onbekend. De mogelijkheid dat deze veranderingen echter resulteren in verminderde contraceptieve werkzaamheid bij sommige patiënten die hormonale preparaten met lamotrigine gebruiken, kan niet worden uitgesloten. Daarom moeten patiënten worden geïnstrueerd veranderingen in hun menstruele patroon, zoals doorbraakbloedingen, meteen te melden.

Dihydrofolaatreductase

Aangezien lamotrigine een zwakke remming van dihydrofolaatreductase geeft, bestaat bij langdurige behandeling de mogelijkheid van beïnvloeding van het folaatmetabolisme (zie rubriek 4.6). Bij langdurige toepassing bij de mens, tot de duur van 1 jaar, veroorzaakte lamotrigine echter geen significante veranderingen van de hemoglobineconcentratie, het gemiddelde celvolume van de erytrocyt of de folaatconcentratie in serum of in rode bloedcellen. Na vijf jaar werden geen veranderingen gevonden in de folaatconcentratie in rode bloedcellen.

Nierfalen

In onderzoeken met enkelvoudige doseringen bij patiënten in het eindstadium van nierfalen waren de plasmaconcentraties niet significant gewijzigd. Accumulatie van de glucuronidemetaboliet kan echter worden verwacht; er moet daarom voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van patiënten met nierfalen.

Patiënten die andere preparaten gebruiken die lamotrigine bevatten

Lambipol mag niet worden gebruikt bij patiënten die tegelijkertijd worden behandeld met een ander preparaat dat lamotrigine bevat zonder dit eerst met een arts te bespreken.

Brugada ECG en andere hartritme- en geleidingsafwijkingen

Aritmogene ST-T afwijking en typisch Brugada-ECG-patroon zijn gemeld bij patiënten die met lamotrigine zijn behandeld. Afgaande op *in vitro* bevindingen zou lamotrigine de ventriculaire geleiding kunnen vertragen (de QRS-piek kunnen verbreden) en proaritmie kunnen induceren bij therapeutisch relevante concentraties bij patiënten met hartziekte. Lamotrigine gedraagt zich als een zwak klasse IB-antiaritmicum, met de daarmee geassocieerde potentiële risico's op ernstige of fatale cardiale voorvallen. Gelijktijdig gebruik van andere natriumkanaalblokkers kan het risico verder verhogen (zie rubriek 5.3). Bij een grondig QT-onderzoek veroorzaakte lamotrigine bij therapeutische

doses tot maximaal 400 mg/dag geen vertraging van de ventriculaire geleiding (verbreding van de QRS-piek) of verlenging van het QT-interval bij gezonde personen. Het gebruik van lamotrigine moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten met klinisch belangrijke structurele of functionele hartziekte, zoals het Brugada-syndroom of andere hartkanalopathieën, hartfalen, ischemische hartziekten, hartblok of ventriculaire aritmieën. Als lamotrigine klinisch gerechtvaardigd is bij deze patiënten, moet voorafgaand aan het initiëren van lamotrigine overleg met een cardioloog overwogen worden.

Ontwikkeling van kinderen

Er zijn geen gegevens bekend over het effect van lamotrigine op groei, sexuele ontwikkeling en cognitieve, emotionele en gedragsontwikkeling bij kinderen.

Hulpstoffen

Lambipol bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

Voorzorgsmaatregelen geassocieerd met epilepsie

Evenals bij andere anti-epileptica kan het abrupt staken van de toediening van Lambipol leiden tot het ontstaan van onttrekkingsinsulten. Tenzij veiligheidsoverwegingen (bijvoorbeeld bij huidreacties) vereisen dat de behandeling abrupt wordt gestaakt, moet de dosering over een periode van twee weken stapsgewijs worden verlaagd.

In de literatuur is beschreven dat ernstige convulsies, inclusief status epilepticus, kunnen leiden tot rhabdomyolyse, multipel orgaanfalen en een gedissemineerde intravasculaire stolling (DIC), in een enkel geval met een fatale afloop. Dergelijke gevallen zijn ook voorgekomen in samenhang met het gebruik van lamotrigine.

Een klinisch significante verslechtering van epilepsie-frequentie in plaats van een verbetering zou kunnen worden waargenomen. Bij patiënten met meer dan één vorm van epilepsie moet het geobserveerde voordeel van het onder controle brengen van de ene vorm van epilepsie afgewogen worden tegen elke geobserveerde verslechtering van een andere vorm van epilepsie.

Myoclonische aanvallen kunnen verergeren met lamotrigine.

Gegevens suggereren dat de respons in combinatie met enzyminduceerders minder is dan de respons in combinatie met niet-enzyminducerende anti-epileptica. Het is onduidelijk waarom.

Bij kinderen die behandeld worden met lamotrigine voor typische absence epilepsie, kan de werkzaamheid niet altijd behouden blijven bij alle patiënten.

Voorzorgsmaatregelen geassocieerd met bipolaire aandoening

Pediatrische patiënten
De behandeling met antidepressiva wordt in verband gebracht met een toegenomen risico op zelfmoordgedachten en gedrag bij kinderen en adolescenten met een ernstige depressieve stoornis en andere psychiatrische stoornissen.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Interactie-onderzoeken zijn alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Van uridine 5'-difosfo (UDP)-glucuronyltransferasen (UGTs) is aangetoond dat dit de enzymen zijn die verantwoordelijk zijn voor het lamotriginemetabolisme. Geneesmiddelen die de glucuronidatie induceren of inhiberen kunnen daarom de schijnbare klaring van lamotrigine beïnvloeden.

Sterke of matige induceerders van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) enzym, waarvan ook bekend is dat ze UGTs induceren, kunnen ook het metabolisme van lamotrigine verhogen.
Er zijn geen aanwijzingen dat lamotrigine een klinisch significante inductie of remming van cytochroom P450-enzymen veroorzaakt. Lamotrigine kan zijn eigen metabolisme induceren, maar dit effect is gering en het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significante gevolgen heeft.

De geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat ze een klinisch relevante impact op de lamotrigineconcentratie hebben, zijn opgenomen in tabel 6. Specifieke doseringsrichtlijnen voor deze geneesmiddelen zijn opgenomen in rubriek 4.2. Daarnaast staan in deze tabel de geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat ze weinig tot geen effect hebben op de lamotrigineconcentratie. Het wordt over het algemeen niet verwacht dat gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen leidt tot een klinische impact. Aandacht moet echter worden besteed aan patiënten bij wie de epilepsie bijzonder gevoelig is voor schommelingen in de lamotrigineconcentraties.

Tabel 6: Effecten van geneesmiddelen op de lamotrigineconcentratie

Geneesmiddelen die de lamotrigineconcentratie verhogen	**Geneesmiddelen die de lamotrigineconcentratie verlagen**	**Geneesmiddelen die weinig tot geen effect hebben op de lamotrigineconcentratie**
valproaat	atazanavir/ritonavir*	aripiprazol
	carbamazepine	bupropion
	ethinylestradiol/levonorgestrel combinatie*	felbamaat
	lopinavir/ritonavir	gabapentine
	fenobarbital	lacosamide
	fenytoïne	levetiracetam
	primidon	lithium
	rifampicine	olanzapine
		oxcarbazepine
		paracetamol
		perampanel
		pregabaline
		topiramaat
		zonisamide

* Voor doseringsrichtlijnen zie rubriek 4.2, plus voor vrouwen die hormonale anticonceptiva gebruiken, zie ook rubriek 4.4

Interacties met anti-epileptische geneesmiddelen

Valproaat, dat de glucuronidering van lamotrigine remt, vertraagt het metabolisme van lamotrigine en verhoogt de gemiddelde halfwaardetijd van lamotrigine met bijna een factor 2. Bij patiënten die tegelijkertijd met valproaat behandeld worden, moet het juiste behandelschema worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Sommige anti-epileptica (zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en primidon) die cytochroom P450-enzymen induceren, induceren ook UGTs en versnellen daarom ook het metabolisme van lamotrigine. Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon moet het juiste behandelschema worden toegepast (zie rubriek 4.2).

Er zijn bijwerkingen gemeld op centraal zenuwstelselniveau waaronder duizeligheid, ataxie, diplopie, wazig zien en nausea bij patiënten die carbamazepine gebruiken nadat ze zijn gestart met lamotrigine. Deze bijwerkingen verdwijnen over het algemeen als de dosering carbamazepine wordt verlaagd. Een vergelijkbaar effect werd waargenomen tijdens een onderzoek met lamotrigine en oxcarbazepine bij gezonde volwassen vrijwilligers, maar dosisverlaging is niet onderzocht.

Er zijn meldingen in de literatuur beschreven van afgenomen lamotriginespiegels wanneer lamotrigine in combinatie met oxcarbazepine wordt gegeven. Echter, in een prospectief onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers die doseringen gebruikten van 200 mg lamotrigine en 1.200 mg oxcarbazepine, veranderde oxcarbazepine het lamotrigine-metabolisme niet en veranderde lamotrigine het oxcarbazepine-metabolisme niet. Daarom moet bij patiënten die gelijktijdige therapie met oxcarbazepine krijgen het behandelingsschema voor adjuvante therapie zonder valproaat en zonder induceerders van de lamotrigine glucuronidering worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers bleek gelijktijdige toediening van felbamaat (1.200 mg tweemaal daags) en lamotrigine (100 mg tweemaal daags gedurende 10 dagen) geen klinisch relevante effecten te hebben op de farmacokinetiek van lamotrigine.

Gebaseerd op een retrospectieve analyse van de plasmaspiegels bij patiënten die lamotrigine kregen toegediend zowel met als zonder gabapentine, bleek gabapentine de schijnbare klaring van lamotrigine niet te veranderen.

Tijdens placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken zijn de mogelijke interacties tussen levetiracetam en lamotrigine beoordeeld via een evaluatie van de serumconcentraties van beide stoffen. Deze gegevens wijzen erop dat lamotrigine geen invloed heeft op de farmacokinetiek van levetiracetam en dat levetiracetam geen invloed heeft op de farmacokinetiek van lamotrigine.

De steady-state dalconcentraties van lamotrigine werden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende pregabaline (200 mg, driemaal daags). Er zijn geen farmacokinetische interacties tussen lamotrigine en pregabaline.

Gebruik van topiramaat veroorzaakte geen veranderingen in de plasmaconcentraties van lamotrigine. Toediening van lamotrigine resulteerde in een 15% toename in de topiramaatconcentraties.

In een onderzoek bij patiënten met epilepsie had de gelijktijdige toediening van zonisamide (200 tot 400 mg/dag) met lamotrigine (150 tot 500 mg/dag) gedurende 35 dagen geen significant effect op de farmacokinetiek van lamotrigine.

In placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met partiële epilepsie werden de plasmaconcentraties van lamotrigine niet beïnvloed door gelijktijdig gebruik met lacosamide (200, 400 of 600 mg/dag).

In een gepoolde analyse van gegevens uit drie placebo-gecontroleerde klinische onderzoeken naar de toevoeging van perampanel bij patiënten met partiële epilepsie en primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, gaf de hoogst toegediende dosis perampanel die werd geëvalueerd (12 mg/dag) een toename van de lamotrigine-klaring van minder dan 10%.

Alhoewel veranderingen in de plasmaconcentraties van andere anti-epileptica zijn gemeld, hebben gecontroleerde onderzoeken niet bewezen dat lamotrigine van invloed is op de plasmaconcentraties van gelijktijdig toegediende anti-epileptica. Bewijs uit *in vitro* onderzoeken laat zien dat lamotrigine andere anti-epileptica niet verdringt van de eiwitbindingsplaatsen.

<u>Interacties met andere psycho-actieve middelen</u>

De farmacokinetiek van lithium na toediening van 2 gram watervrij lithiumgluconaat tweemaal daags gedurende zes dagen, bleek bij 20 gezonde vrijwilligers niet te veranderen na gelijktijdige toediening van 100 mg/dag lamotrigine.

Bij 12 personen hadden meervoudige orale doseringen bupropion geen statistisch significante effecten op de farmacokinetiek van een enkelvoudige dosering lamotrigine. Deze doseringen veroorzaakten slechts een geringe toename in de AUC van lamotrigineglucuronide.

In een onderzoek met gezonde, volwassen vrijwilligers verlaagde 15 mg olanzapine de AUC en C_{max} van lamotrigine gemiddeld met respectievelijk 24% en 20%. Lamotrigine in een dosering van 200 mg had geen invloed op de farmacokinetiek van olanzapine.

Bij 14 gezonde, volwassen vrijwilligers hadden meervoudige orale doseringen van 400 mg lamotrigine per dag geen klinisch significant effect op de farmacokinetiek van een enkele dosering van 2 mg risperidon. Na gelijktijdige toediening van 2 mg risperidon met lamotrigine meldden 12 van de 14 vrijwilligers somnolentie vergeleken met 1 op de 20 na toediening van alleen risperidon en geen na toediening van alleen lamotrigine.

In een onderzoek bij 18 volwassen patiënten met een bipolaire I aandoening, die een ingesteld schema van lamotrigine ontvangen (100-400 mg/dag), werden de doseringen van aripiprazole verhoogd van 10 mg/dag naar een streefwaarde van 30 mg/dag gedurende 7 dagen. Daarna werd deze eenmaal daagse dosering weer gedurende 7 dagen voortgezet. Er werd een gemiddelde verlaging van ongeveer 10% in C_{max} en AUC van lamotrigine waargenomen.

In vitro experimenten toonden aan dat de vorming van de primaire metaboliet van lamotrigine, het 2-N-glucuronide, minimaal geremd werd door co-incubatie met amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol of lorazepam. Deze experimenten suggereerden ook dat het onwaarschijnlijk is dat het metabolisme van lamotrigine geremd wordt door clozapine, fluoxetine, fenelzine, risperidon, sertraline of trazodon. Bovendien suggereerde een onderzoek van het metabolisme van bufuralol met gebruik van menselijke levermicrosoompreparaten dat lamotrigine de klaring van geneesmiddelen, voornamelijk gemetaboliseerd door CYP2D6, niet zou reduceren.

Interacties met hormonale anticonceptiva

Effect van hormonale anticonceptiva op de farmacokinetiek van lamotrigine
In een onderzoek bij 16 vrouwelijke vrijwilligers, veroorzaakte een dosering van 30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel in een orale combinatie anticonceptiepil een ongeveer tweevoudige toename in de klaring van oraal gegeven lamotrigine. Dit resulteerde in een gemiddelde afname in de lamotrigine AUC en C_{max} van respectievelijk 52% en 39%. De serumlamotrigine-concentraties namen toe tijdens de week van inactieve medicatie (waaronder de pilvrije week), waarbij de pre-dosisconcentraties aan het einde van de week van inactieve medicatie gemiddeld ongeveer het tweevoudige bedroegen van de week met co-behandeling (zie rubriek 4.4). Er zouden geen aanpassingen van de aanbevolen dosistitratierichtlijnen voor lamotrigine nodig moeten zijn wanneer alleen gekeken wordt naar het gebruik van hormonale anticonceptiva. De onderhoudsdosering lamotrigine moet echter in de meeste gevallen worden verhoogd of verlaagd als wordt gestart of gestopt met het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.2).

Het effect van lamotrigine op de farmacokinetiek van hormonale anticonceptiva
In een onderzoek bij 16 vrouwelijke vrijwilligers had een steady state dosering van 300 mg lamotrigine geen effect op de farmacokinetiek van de ethinylestradiolcomponent van een orale combinatie anticonceptiepil. Er werd een bescheiden toename in orale klaring van de levonorgestrel-component waargenomen. Deze toename resulteerde in een gemiddelde reductie van respectievelijk 19% en 12% in de AUC en C_{max} van levonorgestrel. Metingen van FSH, LH en estradiol in het serum tijdens het onderzoek wezen bij sommige vrouwen op enig verlies van de onderdrukking van de ovariumhormoonactiviteit. Uit meting van het serumprogesteron bleek echter dat er geen hormonaal bewijs was van ovulatie bij een van de 16 personen. De invloed die de kleine toename in levonorgestrelklaring en de veranderingen in serum-FSH en -LH op de ovulatoire activiteit van de eierstokken heeft, is onbekend (zie rubriek 4.4). De effecten van doseringen lamotrigine anders dan 300 mg/dag zijn niet bestudeerd en onderzoeken met andere vrouwelijke hormoonpreparaten zijn niet uitgevoerd.

Interacties met andere geneesmiddelen

In een onderzoek bij 10 mannelijke vrijwilligers verhoogde rifampicine de lamotrigineklaring en verkortte het de halfwaardetijd van lamotrigine vanwege de inductie van de leverenzymen die

verantwoordelijk zijn voor de glucuronidering. Bij patiënten die gelijktijdig met rifampicine behandeld worden moet het geschikte behandelschema worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

In een onderzoek bij gezonde vrijwilligers zorgde lopinavir/ritonavir globaal voor een halvering van de plasmaconcentraties van lamotrigine, waarschijnlijk via inductie van de glucuronidering. Bij patiënten die tegelijkertijd werden behandeld met lopinavir/ritonavir moet het geschikte behandelschema worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

In een onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers waarin gedurende 9 dagen atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) werd toegediend, waren de plasma-AUC en de C_{max} van lamotrigine (enkele 100 mg dosis) verlaagd met gemiddeld respectievelijk 32% en 6%. Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld werden met atazanavir/ritonavir moet het geschikte behandelschema worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers verlaagde paracetamol 1 g (viermaal daags) de plasma-AUC en de C_{min} van lamotrigine met gemiddeld respectievelijk 20% en 25%.

Gegevens uit *in vitro* onderzoek laten zien dat lamotrigine, maar niet de N(2)-glucuronide metaboliet, een remmer van Organic Transporter 2 (OCT 2) is bij potentieel klinisch relevante concentraties. Deze data laten zien dat lamotrigine een remmer van OCT 2 is, met een IC50-waarde van 53,8 μM. Gelijktijdige toediening van lamotrigine met renaal geklaarde geneesmiddelen die een substraat van OCT2 zijn (bijvoorbeeld metformine, gabapentine and varenicline) kunnen leiden tot een verhoogde plasmaspiegel van deze geneesmiddelen.
De klinische significantie van deze bevindingen is niet duidelijk gedefinieerd, maar voorzichtigheid moet worden betracht bij patiënten die behandeld worden met een combinatie van deze geneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Risico gerelateerd aan anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd moet het advies van een specialist worden gegeven. De behandeling met anti-epileptica moet worden beoordeeld wanneer een vrouw van plan is zwanger te worden. Het plotseling staken van de behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden bij vrouwen die voor epilepsie behandeld worden, aangezien dit kan leiden tot doorbraakinsulten die ernstige gevolgen zouden kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.
Indien mogelijk moet de voorkeur worden gegeven aan monotherapie omdat behandeling met meerdere anti-epileptica tegelijkertijd kan worden geassocieerd met een hoger risico op congenitale misvormingen dan monotherapie, afhankelijk van de gebruikte anti-epileptica.

Risico gerelateerd aan lamotrigine

Zwangerschap
Een groot aantal gegevens over zwangere vrouwen (meer dan 8.700) die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan lamotrigine monotherapie, wijst niet op een substantiële toename van het risico op ernstige aangeboren misvormingen inclusief gespleten verhemeltes.
Uit dieronderzoek is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Als behandeling met lamotrigine tijdens de zwangerschap nodig wordt geacht, wordt de laagst mogelijke therapeutische dosering aanbevolen.

Lamotrigine heeft een licht remmend effect op de dihydrofoliumzuurreductase en zou daarom in theorie kunnen leiden tot een verhoogd risico op embryofoetale schade door verlaging van de foliumzuurspiegels . Foliumzuursuppletie in de periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap kan worden overwogen.

Fysiologische veranderingen gedurende de zwangerschap kunnen van invloed zijn op de lamotriginespiegels en/of het therapeutisch effect. Er zijn meldingen geweest van daling van de

lamotrigineplasmaspiegels tijdens de zwangerschap met een mogelijk risico op het verlies van de controle op de aanvallen. Na de geboorte kunnen de lamotriginespiegels snel stijgen met een risico op dosis-gerelateerde bijwerkingen. Daarom moeten de serumspiegels van lamotrigine vóór, tijdens en na de zwangerschap en vlak na de bevalling worden gevolgd. Zonodig moet de dosis worden aangepast om de serumconcentraties van lamotrigine van voor de zwangerschap te handhaven of worden aangepast op geleide van de klinische respons. Bovendien moet na de geboorte worden gecontroleerd op dosisgerelateerde bijwerkingen.

Borstvoeding
Er zijn meldingen waarbij lamotrigine in zeer uiteenlopende concentraties in de moedermelk terecht is gekomen. Deze resulteerden bij zuigelingen in lamotrigineconcentraties van maximaal ongeveer 50% van de concentraties van de moeders. Vandaar dat bij sommige zuigelingen die borstvoeding krijgen, de serumconcentraties van lamotrigine het niveau kunnen bereiken, waarop farmacologische effecten kunnen optreden.

De mogelijke voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's van bijwerkingen die bij de zuigeling kunnen optreden. Indien een vrouw besluit borstvoeding te geven terwijl zij lamotrigine gebruikt, dan moet de zuigeling worden gecontroleerd op bijwerkingen, zoals sedatie, uitslag en niet voldoende gewichtstoename.

Vruchtbaarheid
Uit dieronderzoek is geen afwijking in de vruchtbaarheid gebleken (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Aangezien de individuele reactie op de behandeling met anti-epileptica varieert, moeten patiënten die Lambipol gebruiken om hun epilepsie te behandelen, hun arts raadplegen met specifieke vragen omtrent autorijden en epilepsie.

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Twee onderzoeken bij vrijwilligers hebben aangetoond dat het effect van lamotrigine op de fijne visuele motorische coördinatie, de oogbewegingen, het slingeren van het lichaam en de subjectieve sedatieve effecten niet verschilde van het placebo-effect. In klinische onderzoeken met lamotrigine zijn bijwerkingen met een neurologisch karakter zoals duizeligheid en diplopie gemeld. Daarom moeten patiënten die met Lambipol behandeld worden eerst na gaan welk effect de behandeling op hen heeft voordat zij gaan autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen voor de indicaties epilepsie en bipolaire aandoening zijn gebaseerd op beschikbare gegevens van gecontroleerde klinische onderzoeken en andere klinische ervaring en zijn opgenomen in de tabel hieronder. De frequentiecategorieën zijn afgeleid uit gecontroleerde klinische onderzoeken (epilepsie monotherapie (aangegeven via †) en bipolaire aandoening (aangegeven via §)). Waar de frequentiecategorieën afwijken tussen de gegevens van klinisch onderzoek met epilepsie en met bipolaire aandoening, is de meest conservatieve frequentie weergegeven. Wanneer er echter geen gecontroleerde klinische gegevens beschikbaar zijn, is de frequentiecategorie afkomstig uit andere klinische ervaring.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie gebruik makend van de hier vermelde conventie: zeer vaak (≥ 1/10), vaak (≥ 1/100, < 1/10), soms (≥ 1/1.000, < 1/100), zelden (≥ 1/10.000, < 1/1.000), zeer zelden (< 1/10.000), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Bijwerking	Frequentie
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	hematologische afwijkingen[1], waaronder neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastische anemie, agranulocytose	zeer zelden
	hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH, zie rubriek 4.4)	zeer zelden
	lymfadenopathie[1], pseudolymfoom	niet bekend
Immuunsysteem-aandoeningen	overgevoeligheidssyndroom[2]	zeer zelden
	hypogammaglobulinemie	niet bekend
Psychische stoornissen	agressie, prikkelbaarheid	vaak
	verwarring, hallucinaties, tics (motorische en/of fonetische tics)	zeer zelden
	nachtmerries	niet bekend
Zenuwstelselaandoeningen	hoofdpijn†§	zeer vaak
	somnolentie†§, duizeligheid†§, tremor†, insomnia†, agitatie§	vaak
	ataxie†	soms
	nystagmus†, aseptische meningitis (zie rubriek 4.4)	zelden
	onzekerheid, bewegingsstoornissen, verergering van de ziekte van Parkinson[3], extrapiramidale effecten, choreo-athetose†, toegenomen aanvalsfrequentie	zeer zelden
Oogaandoeningen	diplopie†, wazig zien†	soms
	conjunctivitis	zelden
Maagdarmstelsel-aandoeningen	misselijkheid†, braken†, diarree†, droge mond§	vaak
Lever- en galaandoeningen	leverfalen, leverdisfunctie[4], toenames in leverfunctietesten	zeer zelden
Huid- en onderhuidaandoeningen	huiduitslag[5]†§	zeer vaak
	alopecia, fotosensitiviteitsreactie	soms
	erythema multiforme, syndroom van Stevens-Johnson§	zelden
	toxische epidermale necrolyse	zeer zelden
	DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms; geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen)[2]	zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	arthralgie§	vaak
	lupusachtige reacties	zeer zelden

Nier- en urinewegaandoeningen	tubulo-interstitiële nefritis, tubulo-interstitiële nefritis en uveïtis-syndroom	niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	moeheid†, pijn§, rugpijn§	vaak

Omschrijving van geselecteerde bijwerkingen

[1] Hematologische afwijkingen en lymfadenopathie kunnen al dan niet geassocieerd zijn met de geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS)/overgevoeligheidssyndroom (zie rubriek 4.4 en Immuunsysteemaandoeningen).

[2] Rash is eveneens gemeld als onderdeel van dit syndroom, ook bekend als DRESS. Deze aandoening wordt geassocieerd met een scala aan systemische symptomen, waaronder koorts, lymfadenopathie, gezichtsoedeem en bloed-, lever- en nierafwijkingen. Dit syndroom vertoont een uiteenlopende klinische ernst en kan in een enkel geval leiden tot een gedisseminеerde intravasculaire stolling en multi-orgaanfalen. Het is belangrijk op te merken dat vroege tekenen van overgevoeligheid (bijv. koorts, lymfadenopathie) aanwezig kunnen zijn terwijl huiduitslag niet duidelijk waarneembaar is. Indien deze tekenen en symptomen aanwezig zijn, moet de patiënt onmiddellijk worden beoordeeld en moet de Lambipol therapie worden gestaakt als een andere oorzaak niet kan worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

[3] Deze effecten zijn gemeld tijdens overige klinische ervaring. Er zijn meldingen dat lamotrigine parkinsonistische symptomen kan verergeren bij patiënten met preëxistente ziekte van Parkinson, en geïsoleerde meldingen van extrapiramidale effecten en choreo-athetose bij patiënten bij wie deze onderliggende ziekte niet aanwezig is.

[4] Leverdisfunctie treedt meestal op samen met overgevoeligheidsreacties, maar er is een enkel geval gemeld zonder duidelijke tekenen van overgevoeligheid.

[5] In klinische onderzoeken bij volwassenen trad huiduitslag op bij 8-12% van de patiënten die lamotrigine gebruikten en bij 5-6% van de patiënten die placebo gebruikten. De huiduitslag leidde bij 2% van de patiënten tot het staken van de lamotriginebehandeling. Deze rash, meestal maculo-papulair van aard, treedt over het algemeen op binnen acht weken na het starten van de behandeling en verdwijnt na het staken van de behandeling met Lambipol (zie rubriek 4.4).

Er zijn meldingen gedaan van ernstige, potentieel levensbedreigende huiduitslag, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom) en een geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms* - DRESS). Alhoewel de meeste patiënten herstellen na het staken van de lamotriginebehandeling komt bij sommige patiënten irreversibele littekenvorming voor en er zijn zeldzame meldingen van overlijden in dit verband (zie rubriek 4.4).

Het algehele risico op huiduitslag lijkt een sterke samenhang te hebben met:

- hoge initiële doses lamotrigine en overschrijding van de aanbevolen dosistitratie in de lamotriginebehandeling (zie rubriek 4.2)
- gelijktijdig gebruik van valproaat (zie rubriek 4.2)

Er zijn meldingen van afgenomen botmineraaldichtheid, osteopenie, osteoporose en botfracturen bij patiënten die langdurig met lamotrigine worden behandeld. Het mechanisme waardoor lamotrigine een effect heeft op het botmetabolisme is nog niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden

gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Acute inname van doseringen van meer dan 10 tot 20 maal de maximale therapeutische dosering zijn gemeld, waaronder fatale gevallen. Overdosering leidde tot symptomen zoals nystagmus, ataxie, verminderd bewustzijn, grand mal convulsies en coma. Een verbreding van de QRS-piek (vertraagde intraventriculaire geleiding) en QT-verlenging zijn eveneens waargenomen bij patiënten met een overdosering. Een verbreding van de QRS-piek tot meer dan 100 msec kan worden geassocieerd met ernstigere toxiciteit.

Behandeling

In geval van een overdosis moet de patiënt in het ziekenhuis worden opgenomen en de juiste ondersteunende behandeling krijgen. Behandelingen gericht op het verminderen van de absorptie (geactiveerd kool) moeten worden gebruikt indien geïndiceerd. Verdere behandeling moet op klinische geleide plaatsvinden, met inachtneming van de mogelijke effecten op de cardiale geleiding (zie rubriek 4.4). Gebruik van een intraveneuze lipidenemulsie kan overwogen worden voor de behandeling van cardiotoxiciteit die onvoldoende reageert op natriumwaterstofcarbonaat. Er is geen ervaring met hemodialyse als behandeling van een overdosering. Bij zes vrijwilligers met nierfalen werd, tijdens een vier uur durende hemodialysebehandeling, 20% van de lamotrigine verwijderd uit het lichaam (zie rubriek 5.2).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: overige anti-epileptica, ATC-code: N03AX09.

Werkingsmechanisme

De resultaten van farmacologische onderzoeken suggereren dat lamotrigine een gebruiks- en spanningsafhankelijke blokker is van spanningsgevoelige natriumkanalen. Het blokkeert de voortdurende herhaalde afvuring van neuronen en remt de vrijzetting van glutamaat (de neurotransmitter die een sleutelrol speelt bij het ontstaan van epileptische insulten). Deze effecten dragen waarschijnlijk bij aan de anticonvulsieve eigenschappen van lamotrigine.

Daarentegen is het werkingsmechanisme van lamotrigine bij bipolaire aandoeningen nog niet vastgesteld, hoewel interactie met spanningsgevoelige natriumkanalen waarschijnlijk een belangrijke rol speelt.

Farmacodynamische effecten

In testen ontwikkeld voor het evalueren van de effecten van geneesmiddelen op het centrale zenuwstelsel verschilden de resultaten bij gezonde vrijwilligers na doseringen van 240 mg lamotrigine niet van placebo. Daarentegen veroorzaakten zowel 1.000 mg fenytoïne als 10 mg diazepam een significante vermindering van de fijne visuele motorische coördinatie en oogbewegingen, een toename van het slingeren van het lichaam. Beide middelen zorgden ook voor subjectieve sedatieve effecten.

In een ander onderzoek zorgde een enkele orale dosis van 600 mg carbamazepine voor een significante vermindering van de fijne visuele motorische coördinatie en oogbewegingen, terwijl zowel het slingeren van het lichaam als de hartslag toenamen. De resultaten met lamotrigine in doseringen van 150 mg en 300 mg verschilden niet van placebo.

Onderzoek naar het effect van lamotrigine op de cardiale geleiding
In een onderzoek bij gezonde volwassen vrijwilligers werd het effect onderzocht van herhaalde doses lamotrigine (tot maximaal 400 mg/dag) op de cardiale geleiding, beoordeeld via een 12-kanaals-ECG. Er was geen klinisch significant effect van lamotrigine op het QT-interval in vergelijking met placebo.
Klinische werkzaamheid en veiligheid

Preventie van stemmingsepisodes bij patiënten met een bipolaire aandoening
De werkzaamheid van lamotrigine bij de preventie van stemmingsepisodes bij patiënten met bipolaire I aandoening is in twee onderzoeken onderzocht.

Klinisch onderzoek SCAB2003 was een multicenter, dubbelblinde, dubbeldummy, placebo- en lithiumgecontroleerde, gerandomiseerde evaluatie. Hierin werden vaste doseringen geëvalueerd bij de langetermijnpreventie van terugval en opnieuw optreden van depressie en/of manie bij patiënten met een bipolaire I aandoening, die onlangs een depressie hadden doorgemaakt of die er op dat moment een doormaakten. Zodra de patiënten waren gestabiliseerd met lamotrigine als monotherapie of adjuvante behandeling, werden zij willekeurig ingedeeld in één van de vijf behandelgroepen: lamotrigine (50, 200, 400 mg/dag), lithium (serumspiegels van 0,8 tot 1,1 mmol/l) of placebo gedurende maximaal 76 weken (18 maanden). Het primaire eindpunt was: "Tijd tot Interventie voor een Stemmingsepisode (TIME)", waarbij als interventies additionele farmacotherapie of elektroconvulsieve therapie (ECT) gebruikt werden.

Onderzoek SCAB2006 had een vergelijkbare onderzoeksopzet als SCAB2003 maar het verschil met SCAB2003 was dat er een flexibele dosering lamotrigine (100 tot 400 mg/dag) werd onderzocht en er patiënten in werden meegenomen die een bipolaire I aandoening hadden, die onlangs een manische episode hadden doorgemaakt of op dat moment doormaakten.
De resultaten zijn weergegeven in tabel 7.

Tabel 7: Samenvatting van de resultaten uit klinische onderzoeken die de werkzaamheid onderzoeken van lamotrigine in de preventie van stemmingsepisodes bij patiënten met bipolaire I aandoening

'Verhouding' patiënten dat vrij is van een gebeurtenis in week 76						
	Onderzoek SCAB2003 Bipolair I			**Onderzoek SCAB2006 Bipolair I**		
Inclusiecriterium	Ernstige depressieve episode			Ernstige manische episode		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Interventievrij	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-waarde log rank test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Depressievrij	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-waarde log rank test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Vrij van manie	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-waarde log rank test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

In ondersteunende analyses van de tijd tot de eerste depressieve episode en de tijd tot de eerste manisch/hypomanische of gemengde episode, duurde bij de met lamotrigine behandelde patiënten de tijd tot de eerste depressieve episode significant langer dan bij de placebogroep. Het verschil van behandeling met betrekking tot de tijd tot de manisch/hypomanisch of gemengde episodes was niet statistisch significant.

De werkzaamheid van lamotrigine in combinatie met stemmingsstabilisatoren is niet voldoende bestudeerd.

Pediatrische patiënten

Kinderen van 1-24 maanden
De werkzaamheid en veiligheid van adjuvante behandeling bij partiële insulten bij patiënten met een leeftijd van 1 tot 24 maanden zijn onderzocht in een klein dubbelblind placebogecontroleerd onttrekkingsonderzoek. Behandeling werd gestart bij 177 personen, met een dosering volgens een insluipschema vergelijkbaar met dat voor kinderen van 2 tot 12 jaar. Lamotriginetabletten van 2 mg zijn de laagste sterkte die beschikbaar is en daarom werd het standaard doseringsschema in enkele gevallen aangepast gedurende de titratiefase (bijvoorbeeld door een 2mg-tablet op alternerende dagen toe te dienen wanneer de berekende dosis minder was dan 2 mg). Serumconcentraties werden gemeten aan het einde van de tweede titratieweek en de vervolgdosis werd of gereduceerd of niet verhoogd als de concentratie hoger was dan 0,41 µg/ml, de verwachte concentratie voor volwassenen op dit tijdstip. Vermindering van de dosering tot 90% was aan het eind van week 2 bij sommige patiënten nodig. Achtendertig responders (met meer dan 40% vermindering in de frequentie van hun insulten) werden vervolgens gerandomiseerd over twee groepen; in de ene groep vond placebobehandeling plaats, in de andere groep werd de behandeling met lamotrigine voortgezet. Het percentage personen bij wie de behandeling vervolgens faalde was 84% (16/19 patiënten) in de placebo-arm en 58% (11/19 patiënten) in de lamotrigine-arm. Het verschil was niet statistisch significant: 26,3% (95%-BI: -2,6%, 50,2%, p=0,07).

In totaal zijn 256 patiënten met een leeftijd tussen 1 en 24 maanden blootgesteld aan lamotrigine in het doseringsbereik van 1 tot 15 mg/kg/dag voor een periode tot 72 weken. Het veiligheidsprofiel van lamotrigine bij kinderen met een leeftijd van 1 maand tot 2 jaar was vergelijkbaar met dat bij oudere kinderen, behalve dan dat het klinisch significant verslechteren van de insulten (≥ 50%) vaker werd gerapporteerd bij kinderen onder de 2 jaar (26%) dan bij oudere kinderen (14%).

Syndroom van Lennox-Gastaut
Er zijn geen gegevens beschikbaar over monotherapiebehandeling bij insulten die verband houden met het syndroom van Lennox-Gastaut.

Preventie van stemmingsepisodes bij kinderen (10-12 jaar oud) en adolescenten (13-17 jaar oud)
Een multicenter, placebogecontroleerd, dubbelblind, gerandomiseerd onttrekkingsonderzoek met parallelle groepen evalueerde de werkzaamheid en veiligheid van lamotrigine (onmiddelijke afgifte) als toevoeging aan een onderhoudsbehandeling met andere geneesmiddelen om de stemmingswisselingen te vertragen bij mannelijke en vrouwelijke kinderen en adolescenten (leeftijd 10-17 jaar) die waren gediagnosticeerd met een bipolaire I aandoening. Het betrof patiënten bij wie na een bipolaire episode remissie of verbetering was opgetreden terwijl ze behandeld werden met lamotrigine in combinatie met gelijktijdig gebruikte antipsychotica of andere stemmingsstabilisatoren. Het resultaat van de primaire werkzaamheidsanalyse (tijd tot het optreden van een bipolaire episode – time to occurrence of a bipolar event – TOBE) was niet statistisch significant (p=0,0717), werkzaamheid werd dus niet aangetoond. Bovendien lieten veiligheidsresultaten een toename zien van meldingen van zelfmoordgedrag bij patiënten die met lamotrigine werden behandeld: 5% (4 patiënten) in de lamotrigine-arm vergeleken met 0 patiënten in de placebo-arm (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Lamotrigine wordt snel en volledig uit de darm geabsorbeerd zonder significant first-pass metabolisme. De piekplasmaconcentratie wordt ongeveer 2,5 uur na orale toediening van lamotrigine bereikt. De aanwezigheid van voedsel vertraagt de piekplasmaconcentratie enigszins, maar beïnvloedt de mate van absorptie niet. Er is een aanzienlijke interindividuele variëteit in steady-state maximum concentraties, maar binnen een individu variëren de concentraties zelden.

Distributie

De plasma-eiwitbinding van lamotrigine is ongeveer 55% en het is zeer onwaarschijnlijk dat verdringing uit de binding aan de plasma-eiwitten zal leiden tot toxiciteit.

Het distributievolume varieert van 0,92 tot 1,22 l/kg.

Biotransformatie

De enzymen die zijn geïdentificeerd als verantwoordelijk voor de metabolisering van lamotrigine, zijn UDP-glucuronyltransferases.

Lamotrigine induceert, enigszins dosisafhankelijk, zijn eigen metabolisme. Er zijn echter geen aanwijzingen dat lamotrigine de farmacokinetiek van andere anti-epileptische middelen beïnvloedt; gegevens wijzen erop dat interacties tussen lamotrigine en geneesmiddelen gemetaboliseerd door cytochroom P450-enzymen waarschijnlijk niet zullen optreden.

Eliminatie

De schijnbare plasmaklaring bij gezonde personen is ongeveer 30 ml/min. Lamotrigineklaring vindt voornamelijk plaats door metabolisering gevolgd door eliminatie van geglucuronideerde metabolieten in de urine. Minder dan 10% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Slechts ongeveer 2% van lamotriginegerelateerde producten wordt uitgescheiden in de feces.
Klaring en halfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosering. De schijnbare plasmahalfwaardetijd bij gezonde personen wordt geschat op ongeveer 33 uur (variërend van 14 tot 103 uur). In een onderzoek bij personen met Gilbert's syndroom was de gemiddelde schijnbare klaring verminderd met 32% vergeleken met de controlegroep, maar binnen de normale range met betrekking tot de algemene populatie.

De halfwaardetijd van lamotrigine wordt in aanzienlijke mate beïnvloed door comedicatie. De gemiddelde halfwaardetijd wordt tot ongeveer 14 uur gereduceerd wanneer gelijktijdig glucuronideringinducerende middelen, zoals carbamazepine en fenytoïne, worden toegediend en neemt toe tot een gemiddelde van ongeveer 70 uur wanneer valproaat gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

Lineariteit

De farmacokinetiek van lamotrigine is lineair tot 450 mg, de hoogst geteste eenmalige dosering.

Speciale patiëntengroepen

Kinderen
Gecorrigeerd voor lichaamsgewicht is de klaring van lamotrigine bij kinderen hoger dan die bij volwassenen, met de hoogste waarden bij kinderen jonger dan 5 jaar. De halfwaardetijd van lamotrigine is bij kinderen in het algemeen korter dan bij volwassenen, met een gemiddelde waarde van ongeveer 7 uur indien tegelijkertijd enzyminducerende middelen zoals carbamazepine en fenytoïne worden gegeven, oplopend tot gemiddeld ongeveer 45-50 uur indien toegediend met valproaat (zie ook rubriek 4.2).

Kinderen in de leeftijd van 2 tot 26 maanden
Bij 143 pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 26 maanden met een gewicht van 3 tot 16 kg was de klaring verminderd vergeleken met de klaring bij oudere kinderen met hetzelfde lichaamsgewicht, die vergelijkbare orale doses per kg lichaamsgewicht ontvingen als kinderen ouder dan 2 jaar. De gemiddelde halfwaardetijd werd geschat op 23 uur bij kinderen jonger dan 26 maanden die lamotrigine samen met een enzyminducerende behandeling ontvingen. De gemiddelde halfwaardetijd

werd geschat op 136 uur indien lamotrigine samen met valproaat werd gegeven en 38 uur als er geen behandeling met enzyminducerende of -remmende middelen werd gegeven.

De interindividuele variabiliteit voor de orale klaring was hoog in de groep pediatrische patiënten in de leeftijd van 2 tot 26 maanden (47%). De voorspelde serumconcentratie bij kinderen van 2 tot 26 maanden lag in het algemeen in hetzelfde bereik als die bij oudere kinderen, hoewel waarschijnlijk hogere C_{max} waarden gezien zullen worden bij sommige kinderen met een lichaamsgewicht lager dan 10 kg.

Ouderen
De resultaten van een farmacokinetische analyse in een populatie van zowel oudere als jongere patiënten met epilepsie, gerekruteerd in dezelfde onderzoeken, duidden erop dat de klaring van lamotrigine niet in een klinisch relevante mate veranderde. Na een enkele dosis nam de schijnbare klaring af met 12% van 35 ml/min bij 20-jarigen tot 31 ml/min bij 70-jarigen. De afname na 48 weken behandeling was 10%, van 41 ml/min voor de jongeren naar 37 ml/min voor de groep ouderen. Tevens werd de farmacokinetiek van lamotrigine bestudeerd bij 12 gezonde ouderen na een enkele dosis van 150 mg. De gemiddelde klaring bij de ouderen (0,39 ml/min/kg) ligt binnen de gemiddelde waarden voor de klaring (0,31-0,65 ml/min/kg) die werden verkregen in negen onderzoeken met niet-bejaarde volwassenen na een enkelvoudige dosering van 30 tot 450 mg.

Verminderde nierfunctie
Twaalf vrijwilligers met chronisch nierfalen en nog zes personen die hemodialyse ontvingen, kregen elk een enkelvoudige dosis van 100 mg lamotrigine. De gemiddelde klaring bedroeg 0,42 ml/min/kg (chronisch nierfalen), 0,33 ml/min/kg (tussen hemodialyses) en 1,57 ml/min/kg (tijdens hemodialyse) vergeleken met 0,58 ml/min/kg bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde plasmahalfwaardetijden bedroegen 42,9 uur (chronisch nierfalen), 57,4 uur (tussen hemodialyses) en 13,0 uur (tijdens hemodialyse), vergeleken met 26,2 uur bij gezonde vrijwilligers. Gemiddeld werd ongeveer 20% (variërend van 5,6 tot 35,1) van de hoeveelheid lamotrigine aanwezig in het lichaam geëlimineerd tijdens een vier uur durende hemodialysesessie. Voor deze patiëntenpopulatie moeten startdoseringen lamotrigine worden gebaseerd op de gelijktijdig door de patiënt gebruikte geneesmiddelen; verlaging van de onderhoudsdosering kan effectief zijn bij patiënten met een significant verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Verminderde leverfunctie
Een farmacokinetiekonderzoek met een enkele dosering werd uitgevoerd bij 24 personen met verschillende gradaties van verminderde leverfunctie en bij 12 gezonde personen als controlegroep. De mediane schijnbare klaring van lamotrigine was 0,31, 0,24 of 0,10 ml/min/kg bij patiënten met respectievelijk graad A, B, of C (Child-Pugh classificatie) leverfunctiestoornissen, vergeleken met 0,34 ml/min/kg in de gezonde controlegroep. Verlaagde start-, ophoog- en onderhoudsdoseringen moeten worden gebruikt bij patiënten met een matig tot ernstig verminderde leverfunctie (zie rubriek 4.2).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel.

Bij reproductie- en ontwikkelingstoxiciteitsonderzoek bij knaagdieren en konijnen werden geen teratogene effecten maar wel verminderd foetaal gewicht en vertraagde skeletossificatie waargenomen bij blootstellingsniveaus onder of gelijk aan de verwachte klinische blootstelling. Omdat hogere blootstellingsniveaus bij dieren niet getest konden worden vanwege de toxiciteit voor de moeder, is het teratogene potentieel van lamotrigrine niet bepaald bij doseringen boven klinische blootstelling.

Bij ratten werd een verhoogde foetale en postnatale mortaliteit waargenomen als lamotrigine later tijdens de zwangerschap of in de vroeg-postnatale periode werd toegediend. Deze effecten werden waargenomen onder de verwachte klinische blootstelling.

Bij jeugdige ratten werd een effect waargenomen op het leren volgens de Biel doolhoftest, een kleine vertraging in de balanopreputiale scheiding en vaginale wijdte en een afgenomen postnatale toename van het lichaamsgewicht bij F1-dieren bij blootstellingsniveaus die, gebaseerd op het lichaamsoppervlak, lager waren dan de therapeutische blootstelling bij volwassen mensen.

Uit dierexperimenteel onderzoek bleek geen nadelige invloed op de vruchtbaarheid als gevolg van het gebruik van lamotrigine. Lamotrigine verlaagde de foetale foliumzuurspiegels bij ratten. Aangenomen wordt dat foliumzuurdeficiëntie geassocieerd is met een verhoogd risico op congenitale misvormingen bij zowel dieren als mensen.

Lamotrigine veroorzaakte een dosisgerelateerde remming van de hERG-kanaal staartstroom in de niercellen van menselijke embryo's. De IC_{50} lag ongeveer negenmaal boven de maximale therapeutische vrije concentratie.
Lamotrigine veroorzaakte geen QT-verlenging bij dieren, wanneer deze waren blootgesteld aan ongeveer tweemaal de maximale therapeutische vrije concentratie. In een klinisch onderzoek was er geen klinisch significant effect van lamotrigine op het QT-interval bij gezonde volwassen vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

In vitro onderzoeken laten zien dat lamotrigine klasse IB-antiaritmische activiteit vertoont bij therapeutisch relevante concentraties. Lamotrigine remt natriumkanalen in het menselijk hart met snelle on- en offsetkinetiek en een sterke spanningsafhankelijkheid, overeenkomstig andere klasse IB-antiaritmica. Bij een grondig QT-onderzoek veroorzaakte lamotrigine bij therapeutische doses geen vertraging van de ventriculaire geleiding (verbreding van de QRS-piek) bij gezonde personen; bij patiënten met klinisch belangrijke structurele of functionele hartziekte zou lamotrigine echter mogelijk de ventriculaire geleiding kunnen vertragen (de QRS-piek kunnen verbreden) en proaritmie kunnen induceren (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Calciumcarbonaat
Laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose
Aluminiummagnesiumsilicaat
Natriumzetmeelglycollaat (Type A)
Povidon K30
Natriumsaccharine
Magnesiumstearaat
Zwarte bessen smaakstof

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

<u>25 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:</u>

PVC/PVdC/aluminiumfolieblisterverpakking of moeilijk door kinderen te openen
PVC/PVdC/aluminiumfolie/papier-blisterverpakking.

Verpakkingen van 60 kauwtabletten/dispergeerbare tabletten.
Startverpakking van 42 kauwtabletten/dispergeerbare tabletten.

50 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminiumfolieblisterverpakking of moeilijk door kinderen te openen
PVC/PVdC/aluminiumfolie/papier-blisterverpakking.

Verpakkingen van 60, 100, 120 of 200 (2x100) kauwtabletten/dispergeerbare tabletten.

100 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminiumfolieblisterverpakking of moeilijk door kinderen te openen
PVC/PVdC/aluminiumfolie/papier-blisterverpakking.

Verpakkingen van 60, 100, 120 of 200 (2x100) kauwtabletten/dispergeerbare tabletten.

200 mg kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminiumfolieblisterverpakking of moeilijk door kinderen te openen
PVC/PVdC/aluminiumfolie/papier-blisterverpakking.

Verpakkingen van 60, 100, 120 of 200 (2x100) kauwtabletten/dispergeerbare tabletten

Het is mogelijk dat niet alle genoemde verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

GlaxoSmithKline BV
Van Asch van Wijckstraat 55H
3811 LP Amersfoort

8. NUMMERS VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Lambipol 25 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:	RVG 107451
Lambipol 50 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:	RVG 107454
Lambipol 100 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:	RVG 107455
Lambipol 200 mg, kauwtabletten/dispergeerbare tabletten:	RVG 107456

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 7 juni 2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubrieken 4.2 en 4.4: 16 juni 2025