

**BIJLAGE I**

**LIJST MET NAMEN, FARMACEUTISCHE VORMEN, STERKTEN VAN DE  
GENEESMIDDELLEN, TOEDIENINGSWEG, HOUDERS VAN DE VERGUNNING VOOR  
HET IN DE HANDEL BRENGEN IN DE LIDSTATEN**

<b>Lid Staat</b>	<b>Houder van de vergunning voor het in de handel brengen</b>	<b>Fantasiernaam</b>	<b>Sterkte</b>	<b>Farmaceutische vorm</b>	<b>Toedieningsweg</b>
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Oostenrijk	Lamictal 5mg - lösliche Tabletten	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Oostenrijk	Lamictal 25mg - lösliche Tabletten	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Oostenrijk	Lamictal 50mg - lösliche Tabletten	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Oostenrijk	Lamictal 100mg - lösliche Tabletten	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Oostenrijk	GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Albert-Schweitzer-Gasse 6 A-1140 Wien Oostenrijk	Lamictal 200mg - lösliche Tabletten	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 25mg Starter-Pack Mono	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 25mg Starter-Pack Add-on	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 50mg Starter-Pack add-on	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Belgie	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	GlaxoSmithKline EOOD, Ivan Vazov complex Dimitar Manov street, bl.10, Sofia 1408 Bulgarije	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	GlaxoSmithKline EOOD, Ivan Vazov complex Dimitar Manov street, bl.10, Sofia 1408 Bulgarije	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	GlaxoSmithKline EOOD, Ivan Vazov complex Dimitar Manov street, bl.10, Sofia 1408 Bulgarije	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Bulgarije	Glaxo Group Ltd Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Cyprus	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	25mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Cyprus	Glaxo Group Ltd Berkeley Avenue Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 50 mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 100 mg	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 2 mg	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 5 mg	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 25 mg	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 50 mg	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Tjechië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 100 mg	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik



Denemarken	GlaxoSmithKline Pharma A/S Nykaer 68 DK-2605 Broendby Denemarken	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Estland	Glaxo Wellcome Operations Greenford Road Greenford Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Finland	GlaxoSmithKline Oy Piispansilta 9 A 02230 Espoo Finland	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamicstart 25 mg, comprimé	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamicstart 50 mg, comprimé	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 2 mg, comprimé dispersible	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer	5 mg	Dispergeerbare/kauwtabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 25 mg, comprimé dispersible ou à croquer	25 mg	Dispergeerbare/kauwtabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 50 mg, comprimé dispersible ou à croquer	50 mg	Dispergeerbare/kauwtabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 100 mg, comprimé dispersible ou à croquer	100 mg	Dispergeerbare/kauwtabletten	Oraal gebruik
Frankrijk	Laboratoire GlaxoSmithKline 100 Route de Versailles 78163 Marly-le-Roi Cedex Frankrijk	Lamictal 200 mg, comprimé dispersible ou à croquer	200 mg	Dispergeerbare/kauwtabletten	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 2 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 5 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 25 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 50 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 100 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Duitsland	GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG Theresienhöhe 11 80339 München Duitsland	Lamictal 200 mg Tabletten zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik

Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik
Griekenland	GlaxoSmithKline α.ε.β.ε 266 Kifissias Ave 152 32 Halandri Athens Griekenland	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare/kauwtab letten	Oraal gebruik
Hongarije	GlaxoSmithKline Kft. 1124Bp. Csorsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes torony Hongarije	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Hongarije	GlaxoSmithKline Kft. 1124Bp. Csorsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes torony Hongarije	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Hongarije	GlaxoSmithKline Kft. 1124Bp. Csorsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes torony Hongarije	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Hongarije	GlaxoSmithKline Kft. 1124Bp. Csorsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes torony Hongarije	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Hongarije	GlaxoSmithKline Kft. 1124Bp. Csorsz u. 43. MOM Park, Gesztenyes torony Hongarije	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
IJsland	GlaxoSmithKline ehf. Thverholt 14 105 Reykjavik IJsland	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal Tablets 25mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal Tablets 50mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal Tablets 100mg	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal Tablets 200mg	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal 2mg dispersible tablets	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal dispersible tablets 5mg	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal dispersible tablets 25mg	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik



Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal dispersible tablets 50mg	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal dispersible tablets 100mg	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Ierland	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal dispersible tablets 200mg	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Italië	GlaxoSmithKline SpA Via Fleming 2 37135 Verona Italië	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Italië	GlaxoSmithKline SpA Via Fleming 2 37135 Verona Italië	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Italië	GlaxoSmithKline SpA Via Fleming 2 37135 Verona Italië	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Italië	GlaxoSmithKline SpA Via Fleming 2 37135 Verona Italië	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Italië	GlaxoSmithKline SpA Via Fleming 2 37135 Verona Italië	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 2 mg dispersible tablets	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 5 mg dispersible tablets	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 25 mg dispersible tablets	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 50 mg dispersible tablets	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 100 mg dispersible tablets	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Letland	GlaxoSmithKline Letland SIA Bruninieku iela 5 Riga LV-1001 Letland	Lamictal 200 mg dispersible tablets	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Lithouwen	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Lithouwen	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Lithouwen	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 25mg Starter-Pack Mono	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 25mg Starter-Pack Add-on	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal Dispersible 50mg Starter-Pack add- on	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Luxemburg	GlaxoSmithKline s.a. Rue du Tilleul 13, B86 1332 Genval Belgie	Lamictal dispersible	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik

Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	2 mg	Dispersible / Chewable Tablet	Oraal gebruik
Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	5 mg	Dispersible / Chewable Tablet	Oraal gebruik
Malta	GlaxoSmithKline (Ireland) Ltd Stonemasons Way Rathfarnham Dublin 16 Ierland	Lamictal	25 mg	Dispersible / Chewable Tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 2 Dispers	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 5 Dispers	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 25 Dispers	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 50 Dispers	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 100 Dispers	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Nederland	GlaxoSmithKline BV Huis ter Heideweg 62 3705 LZ Zeist Nederland	Lamictal 200 Dispers	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Noorwegen	GlaxoSmithKline AS Forskingsveien 2a Postbox 180 Vinderen N-0319 Oslo Noorwegen	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik



Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Polen	GlaxoSmithKline Export Ltd 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS Verenigd Koninkrijk	Lamitrin S	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Portugal	Laboratórios Wellcome de Portugal Lda. Rua Dr. António Loureiro Borges 3 Arquiparque - Miraflores 1495 - 131 Algés Portugal	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 50 mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 100 mg	100 mg	Tablet	Oraal gebruik

Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 2 mg	2 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 5 mg	5 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 25 mg	25 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Roemenië	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk	Lamictal 100 mg	100 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 25 mg	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 50 mg	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 100 mg	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 2 mg	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 5 mg	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 25 mg	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Slovakije	GlaxoSmithKline Slovakije s.r.o. Galvaniho 7/A 82104 Bratislava Slovakije	Lamictal 100 mg	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 25 mg tablete	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 50 mg tablete	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 100 mg tablete	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 200 mg tablete	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 5 mg disperzibilne/žvečljive tablete	5 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 25 mg disperzibilne/žvečljive tablete	25 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 50 mg disperzibilne/žvečljive tablete	50 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 100 mg disperzibilne/žvečljive tablete	100 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik
Slovenië	GSK d.o.o. Ljubljana Knezov stradon 90 1000 Ljubljana Slovenië	Lamictal 200 mg disperzibilne/žvečljive tablete	200 mg	Dispersible/Chewable Tablet	Oraal gebruik

Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik



Spanje	GlaxoSmithKline S.A Severo Ochoa 2 28760 Tres Cantos Madrid Spanje	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	2 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	5 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik

Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	25 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	50 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	100 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik
Zweden	GlaxoSmithKline AB Box 516 169 29 Solna Zweden	Lamictal	200 mg	Soluble Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	The Wellcome Foundation Limited Glaxo Wellcome House Berkeley Avenue Greenford, Middlesex UB6 0NN Verenigd Koninkrijk  <i>Handelend als GlaxoSmithKline UK Stockley Park West Uxbridge Middlesex UB11 1BT Verenigd Koninkrijk</i>	Lamictal	25 mg	Tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	50 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	100 mg	Tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	200 mg	Tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	2 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	5 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  <b>Verenigd Koninkrijk</b></i></p>	Lamictal	25 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  Verenigd Koninkrijk</i></p>	Lamictal	50 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  Verenigd Koninkrijk</i></p>	Lamictal	100 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik

Verenigd Koninkrijk	<p>The Wellcome Foundation Limited  Glaxo Wellcome House  Berkeley Avenue  Greenford, Middlesex  UB6 0NN  Verenigd Koninkrijk</p> <p><i>Handelend als  GlaxoSmithKline UK  Stockley Park West  Uxbridge  Middlesex UB11 1BT  Verenigd Koninkrijk</i></p>	Lamictal	200 mg	Dispergeerbare tablet	Oraal gebruik
---------------------	--	----------	--------	-----------------------	---------------

## **BIJLAGE II**

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE  
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE  
BIJSLUITER, OPGESTELD DOOR HET EMEA**



## WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES

### SAMENVATTING VAN DE WETENSCHAPPELIJKE BEOORDELING VAN LAMICTAL EN AANVERWANTE NAMEN (ZIE BIJLAGE I)

Lamotrigine (de werkzame stof van Lamictal) is een bekend anti-epilepticum dat in de meeste EU-lidstaten op nationale basis is goedgekeurd voor de behandeling van epileptische insulden. Het is geïndiceerd als monotherapie en als adjuvante therapie voor partiële insulden met of zonder secundaire generalisatie, primair gegeneraliseerde insulden en een aantal specifieke insuldtypen. Daarnaast is Lamictal in verscheidene EU-lidstaten, behoudens het Verenigd Koninkrijk, Nederland, Frankrijk en Cyprus, goedgekeurd voor gebruik bij bipolaire patiënten.

Met uitzondering van de indicatie bipolaire stoornis vertoont de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van Lamictal een grote overlap in de verschillende EU-lidstaten. Desalniettemin bestaan er verschillen met betrekking tot de precieze formulering van de epilepsie-indicatie, de restrictie van leeftijdscategorieën, de insuldtypen, de dosisaanbevelingen en de interacties.

De vergunninghouders namen daarom het initiatief tot een procedure krachtens artikel 30 (Richtlijn 2001/83/EG) voor harmonisatie van de SPC van lamotrigine binnen Europa. Deze verwijzing vond plaats nadat er bedenkingen waren gerezen met betrekking tot de verschillende beslissingen in de EU-lidstaten over de goedkeuring van lamotrigine voor de indicatie bipolaire stoornis.

Het belangrijkste gebied waarover in de bestaande samenvatting van de productkenmerken geen overeenkomst bestond, betrof de therapeutische indicaties.

De beoordeling van kwaliteitskwesties heeft bovendien tot harmonisatie van de farmaceutische vormen (tablet en disperseerbare/kauwtablet) binnen de EU geleid.

#### Therapeutische indicaties (SPC-rubriek 4.1)

##### Epilepsie

###### “Volwassenen en kinderen ouder dan twaalf jaar

{Handelsnaam} is geïndiceerd voor gebruik als adjuvante therapie of monotherapie in de behandeling van epilepsie, voor partiële insulden en gegeneraliseerde insulden, inclusief tonisch-klonische insulden en de insulden die met het syndroom van Lennox-Gastaut verband houden.”

*Het leeftijdsbereik zal zo worden gewijzigd dat het de leeftijden weergeeft waarvoor ondersteunende gegevens beschikbaar zijn, volwassen en patiënten van dertien jaar en ouder (adolescenten). Bij het syndroom van Lennox-Gastaut is monotherapie zelden haalbaar, omdat doorgaans meer dan één geneesmiddel nodig is om de symptomen onder controle te krijgen. De indicatie zal specificeren dat de doelpopulatie bestaat uit “Volwassenen en adolescenten van dertien en ouder”.*

###### “Kinderen van twee tot twaalf jaar

{Handelsnaam} is geïndiceerd als adjuvante therapie in de behandeling van epilepsie, voor partiële insulden en gegeneraliseerde insulden, inclusief tonisch-klonische insulden en de insulden die met het syndroom van Lennox-Gastaut verband houden.”

*Het leeftijdsbereik zal worden gewijzigd gezien het feit dat patiënten van twaalf jaar binnen de definitie van adolescenten vallen. De werkzaamheid als monotherapie voor klassieke absence-insulden is aangetoond.*

*De indicatie zal specificeren dat de doelpopulatie bestaat uit “Kinderen en adolescenten van twee tot twaalf jaar”.*

“Nadat tijdens adjuvante therapie epileptische controle is bereikt, kan eventueel met de concomitante anti-epileptica worden gestopt en kunnen de patiënten eventueel met {handelsnaam}-monotherapie doorgaan.”

*Het CHMP concludeerde dat monotherapie geen indicatie is, maar informatie over het juiste gebruik van het geneesmiddel. Deze tekst moet daarom worden verplaatst naar rubriek 4.2, Dosering en wijze van toediening.*

### Bipolaire stoornis

*“Volwassenen van achttien jaar en ouder*

*{Handelsnaam} is geïndiceerd voor de preventie van stemmingsepisoden bij patiënten met een bipolaire stoornis, hoofdzakelijk door de preventie van depressieve episoden.”*

*Het CHMP was van mening dat lamotrigine werkzaam is voor de preventie van één aspect van stemmingsepisoden bij bipolaire stoornis, namelijk depressieve episoden, terwijl preventie van manische of hypomane episoden niet is bewezen. Tevens dient nadrukkelijk te worden gesteld dat lamotrigine niet voor acute behandeling is geïndiceerd. De doelpopulatie zal bestaan uit patiënten met bipolaire stoornis type I, omdat deze patiënten in de klinische studies werden opgenomen.*

#### - Kwaliteitsaspecten

De werkzame stof en het geneesmiddel zijn op de juiste wijze beschreven en over het geheel genomen is toereikende documentatie overgelegd. De hulpstoffen die in de formuleringen van het geneesmiddel zijn gebruikt en de productieprocessen zijn standaard voor de voorgestelde farmaceutische vormen. De resultaten wijzen erop dat de werkzame stof en het geneesmiddel reproduceerbaar kunnen worden geproduceerd.

#### - Klinische aspecten

### Epilepsie

Het gebruik van lamotrigine voor de voorgestelde geharmoniseerde indicaties is in het algemeen goed onderbouwd, in overeenstemming met de beschikbare klinische gegevens die door de vergunninghouder zijn ingediend.

Er werd bevestigd dat de baten-risicoverhouding van adjuvante behandeling van partiële en generaliseerde insulten bij volwassenen en adolescenten van dertien jaar en ouder positief is.

Hoewel de vergunninghouder geen specifieke studies met lamotrigine als monotherapie heeft verricht bij uitsluitend patiënten met primair gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten, bevestigen de gegevens uit gecontroleerde initiële monotherapiestudies (de studies UK49/89, UK74) dat lamotrigine bij dit insulttype werkzaam is.

De baten-risicoverhouding van lamotrigine als aanvullende behandeling bij primair gegeneraliseerde tonisch-klonische insulten bij kinderen wordt eveneens positief geacht.

Het syndroom van Lennox-Gastaut is een lastig te behandelen aandoening, waarbij monotherapie zelden haalbaar is. De behandeling wordt begonnen als monotherapie, maar bijna onvermijdelijk worden al gauw andere anti-epileptica toegevoegd om de symptomen onder controle te krijgen. Er is geen consensus over de vraag welk geneesmiddel als initiële behandeling zou moeten worden gebruikt; de geanalyseerde gegevens sluiten echter niet uit dat lamotrigine het initiële middel zou kunnen zijn.

Het is nog onduidelijk of het geneesmiddel een onderhoudswerking heeft bij klassieke absence-insulten en daarom zal in de SPC een waarschuwing worden opgenomen met de bewoordingen “*Bij kinderen die lamotrigine gebruiken voor de behandeling van klassieke absence-insulten, blijft de werkzaamheid wellicht niet in alle gevallen gehandhaafd.*”

### Bipolaire stoornis

Het CHMP had bedenkingen met betrekking tot de geschiktheid van het gebruik van lamotrigine als stemmingsstabilisator. Op basis van de beschikbare gegevens blijkt de stemmingsstabiliserende eigenschap van lamotrigine feitelijk toe te schrijven aan de preventie van depressieve episoden en niet aan de preventie van manische episoden. De claim van stemmingsstabilisatie impliceert bescherming tegen zowel manische als depressieve episoden. Er is niet aangetoond dat lamotrigine recidivering van beide typen episoden kan voorkomen. Bovendien was de diagnose bij de patiënten die werden onderzocht, bipolaire stoornis type I; de resultaten van deze studies kunnen derhalve niet naar bipolaire stoornis type II worden geëxtrapoleerd.

Er werd tevens een wetenschappelijke adviesgroep (SAG) inzake het centrale zenuwstelsel geconsulteerd om het CHMP te adviseren over bipolaire stoornis en de behandeling hiervan. De wetenschappelijke adviesgroep werd specifiek gevraagd om de definitie van een stemmingsstabilisator en de noodzaak dat een geneesmiddel beide polen van de stoornis reguleert, nader te verklaren. Tevens werden de huidige standaardtherapieën en de haalbaarheid van monotherapie besproken.

De groep was het erover eens dat een stemmingsstabilisator in theorie zowel manische als depressieve recidieven – de karakteristieke aspecten van de bipolaire stoornis - zou moeten kunnen voorkomen, maar op dit moment bestaat een dergelijke ideale stemmingsstabilisator niet. Hoewel de bipolaire stoornis een heterogene ziekte is met tegengestelde therapeutische behoeften, werd vastgesteld dat het depressieve aspect het meest zorgwekkend is, reden waarom een geneesmiddel dat depressieve episoden kan voorkomen, waardevol is.

In de klinische praktijk moeten de geneesmiddelen die voor bipolaire stoornis zijn goedgekeurd, doorgaans worden gecombineerd om een acceptabele beheersing van de symptomen te bereiken. Monotherapie zou het meest wenselijk zijn, omdat veiligheidsproblemen vaak geringer zijn wanneer slechts één geneesmiddel wordt gebruikt, maar momenteel is monotherapie zelden haalbaar. De gebruikelijke behandeling begint als monotherapie, en wanneer dan geen beheersing van de symptomen wordt verkregen, worden op basis van de ervaring van de arts andere geneesmiddelen toegevoegd.

Het CHMP, dat de beoordeling van de studies en de aanbeveling van de wetenschappelijke adviesgroep in overweging nam, concludeerde dat lamotrigine dient te worden gebruikt voor de preventie van depressieve episoden bij patiënten met bipolaire stoornis type I, die hoofdzakelijk depressieve episoden ervaren. Omdat de werkzaamheid alleen is aangetoond voor de preventie van recidieven, is lamotrigine niet geïndiceerd voor de acute behandeling van manische of depressieve episoden.

## **REDENEN VOOR DE WIJZIGING VAN DE SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN, DE ETIKETTERING EN DE BIJSLUITER**

Overwegende dat

- het doel van de verwijzing harmonisatie was van de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter;
- de samenvattingen van de productkenmerken, de etiketteringen en de bijsluiters die door de houders van de vergunning voor het in de handel brengen werden voorgesteld, zijn beoordeeld op basis van de overgelegde documentatie en de wetenschappelijke discussie binnen het comité;
- het CHMP concludeerde dat de gegevens de volgende indicaties ondersteunen:

“Epilepsie

Volwassenen en adolescenten van dertien jaar en ouder

- Adjuvante behandeling of monotherapie van partiële insulsten en gegeneraliseerde insulsten, inclusief tonisch-klonische insulsten.

- Insulten die met het syndroom van Lennox-Gastaut verband houden. Lamictal wordt als adjuvante behandeling gegeven, maar kan eventueel het initiële anti-epilepticum zijn waarmee bij het syndroom van Lennox-Gastaut wordt begonnen.

*Kinderen en adolescenten van twee tot twaalf jaar*

- Adjuvante behandeling van partiële insulten en gegeneraliseerde insulten, inclusief tonisch-klonische insulten en de insulten die met het syndroom van Lennox-Gastaut verband houden.
- Monotherapie van klassieke absence-insulten.

*Bipolaire stoornis*

*Volwassenen van achttien jaar en ouder*

- Preventie van depressieve episoden bij patiënten met bipolaire stoornis type I, die hoofdzakelijk depressieve episoden ervaren (zie rubriek 5.1).

Lamictal is niet geïndiceerd voor de acute behandeling van manische of depressieve episoden.”

adviseert het CHMP de wijziging van de vergunning(en) voor het in de handel brengen van Lamictal en aanverwante namen (zie bijlage I), waarvoor de samenvatting van de productkenmerken, de etikettering en de bijsluiter zijn weergegeven in bijlage III.

**BIJLAGE III**

**SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN,  
ETIKETTERING EN BIJSLUITER**

## **SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN**

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg tabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg tabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg tabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg tabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke Lamictal 25 mg tablet bevat 25 mg lamotrigine.

Hulpstof: Elke tablet bevat 23,5 mg lactose.

Elke Lamictal 50 mg tablet bevat 50 mg lamotrigine.

Hulpstof: Elke tablet bevat 46,9 mg lactose.

Elke Lamictal 100 mg tablet bevat 100 mg lamotrigine.

Hulpstof: Elke tablet bevat 93,9 mg lactose.

Elke Lamictal 200 mg tablet bevat 200 mg lamotrigine.

Hulpstof: Elke tablet bevat 109,0 mg lactose.

Elke Lamictal 2 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 2 mg lamotrigine.

Elke Lamictal 5 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 5 mg lamotrigine.

Elke Lamictal 25 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 25 mg lamotrigine.

Elke Lamictal 50 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 50 mg lamotrigine.

Elke Lamictal 100 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 100 mg lamotrigine.

Elke Lamictal 200 mg dispergeerbare/kauwtablet bevat 200 mg lamotrigine.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

Dispergeerbare/kauwtablet.

25 mg tabletten:

Fletse, geel-bruine, veelhoekige, superelliptische tablet, aan de ene zijde gemarkeerd met 'GSEC7' en aan de andere zijde gemarkeerd '25'.

50 mg tabletten:

Fletse, geel-bruine, veelhoekige, superelliptische tablet, aan de ene zijde gemarkeerd met 'GSEE1' en aan de andere zijde met '50'.

100 mg tabletten:

Fletse, geel-bruine, veelhoekige, superelliptische tablet, aan de ene zijde gemarkeerd met 'GSEE5' en aan de andere zijde met '100'.

200 mg tabletten:

Fletse, geel-bruine, veelhoekige, superelliptische tablet, aan de ene zijde gemarkeerd met 'GSEE7' en aan de andere zijde met '200'.

2 mg dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte ronde tablet met een geur van zwarte bessen. Eén zijde heeft een schuine hoek en heeft de markering 'LTG' boven het cijfer 2. De andere zijde is gemarkeerd met 2 overlappende superellipsen in rechte hoeken. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

5 mg dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte langwerpige, biconvexe tablet met een geur van zwarte bessen met de markering 'GS CL2' aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde. De tabletten kunnen enigszins gevlekt zijn.

25 mg dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tablet 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 dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tablet 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 dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tablet 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 dispergeerbare/kauwtabletten:

Witte tot gebroken-witte veelhoekige, superelliptische tablet 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
- Epilepsie geassocieerd met het Syndroom van Lennox-Gastaut. Lamictal wordt gegeven als adjuvante behandeling maar mag ook het initiële antiepilepticum zijn bij het Syndroom van Lennox-Gastaut.

##### *Kinderen en adolescenten van 2 tot 12 jaar oud:*

- Adjuvante behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische aanvallen en de epilepsie geassocieerd met Lennox-Gastaut syndroom.
- Monotherapie bij typerende 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).

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

## **4.2 Dosering en wijze van toediening**

Lamictal tabletten dienen in zijn geheel te worden doorgeslikt, en mogen niet worden gekauwd of fijngemaakt.

Lamictal dispergeerbare/kauwtabletten 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.

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, dient de dosering die wordt ingenomen het lagere aantal hele tabletten te zijn.

### Herstarten van de behandeling

Voorschrijvers dienen de noodzaak voor het opbouwen van de medicatie tot de onderhoudsdosering te 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 dient er te 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), dient Lamictal normaal gesproken getitreerd te worden tot de onderhoudsdosering volgens het daartoe geëigende insluipschema.

Er wordt aanbevolen niet met Lamictal 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 twee tot 12 jaar oud (tabel 2) staan hieronder vermeld. Vanwege het risico op rash dienen de startdosering en de daarna volgende stapsgewijze verhoging niet te worden overschreden (zie rubriek 4.4).

Indien gelijktijdig toegediende anti-epileptica worden gestaakt of andere anti-epileptica/geneesmiddelen worden toegevoegd aan behandelingschema's die lamotrigine bevatten, dient aandacht te 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
<b>Monotherapie:</b>	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 worden verhoogd met een maximum van 50-100 mg elke 1 à 2 weken tot een optimale respons is bereikt  Voor sommige patiënten is 500 mg per dag noodzakelijk om de gewenste respons te bereiken
<b>Adjuvante therapie MET valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een maximum van 25 - 50 mg elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt
<b>Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuroniderings-induceerders (zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een maximum van 100 mg elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt  Sommige patiënten hebben een dosering van 700 mg/dag nodig om de beoogde respons te bereiken
<b>Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuroniderings- induceerders (zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een maximum van 50-100 mg elke 1 à

			2 weken 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 twee tot 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
<b>Monotherapie bij typerende absence epilepsie:</b>	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 - 10 mg/kg/dag, alhoewel sommige patiënten hogere doseringen nodig hadden (tot 15 mg/kg/dag) om de gewenste respons te verkrijgen (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses)  Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen worden verhoogd met een maximum van 0,6 mg/kg/dag elke 1 à 2 weken tot een optimale respons is bereikt
<b>Adjuvante therapie MET valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een maximum van 0,3 mg/kg elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
<b>Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuroniderings induceerders (zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een maximum van 1,2 mg/kg elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt, met als maximale onderhoudsdosering 400 mg/dag
<b>Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuroniderings-induceerders (zie rubriek 4.5):</b>			
Dit doseringsschema dient te 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 worden verhoogd met een

			maximum van 0,6 mg/kg elke 1 à 2 weken 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.			
<p>2 mg dispergeerbare/kauwtabletten - wanneer dit de laagste in de handel gebrachte sterkte is:          &lt;* Indien de berekening van de dagelijkse dosering bij patiënten die valproaat gebruiken 1 mg of meer is, maar minder dan 2 mg, dan kunnen de Lamictal 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten ingenomen worden om de dag in de eerste twee weken. Indien de berekende dosering bij patiënten die valproaat gebruiken minder is dan 1 mg, dient Lamictal niet te worden toegediend.&gt;</p> <p>5 mg dispergeerbare/kauwtabletten - indien de 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten niet in de handel gebracht zijn en Lamictal 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten is de laagste in de handel gebrachte sterkte is:          &lt;* Indien de berekening van de dagelijkse dosering bij patiënten die valproaat gebruiken 2,5 mg of meer is, maar minder dan 5 mg, dan kunnen de Lamictal 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten ingenomen worden om de dag in de eerste twee weken. Indien de berekende dosering bij patiënten die valproaat gebruiken minder is dan 2,5 mg, dient Lamictal niet te worden toegediend.&gt;</p>			

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

5 mg dispergeerbare/kauwtabletten - wanneer de 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten niet in de handel gebracht zijn en de 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten de laagste in de handel gebrachte sterkte is:  
 < Er dient te worden opgemerkt dat, met de momenteel verkrijgbare Lamictal 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten tabletsterkte, het niet mogelijk is om accuraat een lamotrigine behandeling te starten volgens de aanbevolen doseringsrichtlijnen voor pediatrische patiënten die minder dan 17 kg wegen.>

#### Kinderen 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 is gebruik van Lamictal niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 2 jaar. Als, gebaseerd op klinische noodzaak, een beslissing om te behandelen toch 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 dienen de startdosering en de daarop volgende stapsgewijze verhogingen van de dosering niet te 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)*
<b>Monotherapie met lamotrigine OF adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuroniderings-induceerders</b> (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema dient te 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
<b>Adjuvante therapie MET valproaat</b> (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema dient te 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
<b>Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuroniderings-induceerders</b> (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema dient te worden gebruikt voor patiënten die zonder valproaat worden behandeld maar met:  fentytoïne 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 doseringopbouw 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.

Behandelregime	Huidige lamotrigine stabilisatiedosering (voor het staken van de medicatie)	Week 1 (vanaf staken van de medicatie)	Week 2	Week 3 en verder*
<b>Stoppen van gebruik van valproaat</b> (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:				
Zodra het gebruik van valproaat wordt gestaakt, dient de stabilisatiedosering te worden verdubbeld, waarbij een toename van meer dan 100 mg/week niet mag worden overschreden	100 mg/dag	200 mg/dag	Handhaaf deze dosering (200 mg/dag) (twee afzonderlijke doses)	
	200 mg/dag	300 mg/dag	400 mg/dag	Handhaaf deze dosering (400 mg/dag)
<b>Stoppen van lamotrigine-glucuroniderings induceerders</b> (zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:				
Dit doseringsschema dient te worden gebruikt indien het gebruik van de volgende geneesmiddelen wordt gestaakt:  fenytoïne carbamazepine fenobarbital primidon rifampicine lopinavir/ritonavir	400 mg/dag	400 mg/dag	300 mg/dag	200 mg/dag
	300 mg/dag	300 mg/dag	225 mg/dag	150 mg/dag
	200 mg/dag	200 mg/dag	150 mg/dag	100 mg/dag
<b>Stoppen van geneesmiddelen die NIET significant lamotrigine-glucuronidering remmen of induceren</b> (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema dient te worden gebruikt indien het gebruik van andere geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering niet significant remmen of induceren, wordt gestaakt	Handhaaf de beoogde dosis behaald via dosistitratie (200 mg/dag; twee afzonderlijke doses) (dosisbereik 100 - 400 mg/dag)			
Bij patiënten die geneesmiddelen gebruiken waarvan de farmacokinetische interactie met lamotrigine momenteel niet bekend is (zie rubriek 4.5), dient het behandelingschema dat wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat te worden gebruikt.				

\* 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
<b>Toevoeging van valproaat</b> (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:				
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)	
<b>Toevoeging van lamotrigine-glucuroniderings induceerders bij patiënten die GEEN valproaat gebruiken</b> (zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering lamotrigine:				
Dit doseringsschema dient te 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
<b>Toevoeging van geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering NIET significant remmen of induceren</b> (zie rubriek 4.5):				
Dit doseringsschema dient te 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) dient het behandelingschema, dat wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat, te worden gebruikt.				

*Discontinueren van Lamictal 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 Lamictal kunnen staken zonder een stapsgewijze dosisreductie.

*Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar*

Lamictal wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar oud aangezien er onvoldoende gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en werkzaamheid (zie rubriek 4.4).



## Algemene doseringsaanbevelingen voor Lamictal 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-glucuroniderings induceerders 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 uitgangskoncentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Indien nodig dient de dosering te worden aangepast. Bij vrouwen die een hormonaal anticonceptivum gebruiken die een week inactieve behandeling omvat (een pilvrije week), dient het serumlamotriginegehalte te worden gecontroleerd tijdens de derde week van de actieve behandeling, dus tussen dagen 15 en 21 van de pilcyclus. Daarom dient overwogen te 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-glucuronidering induceerders gebruiken*

De onderhoudsdosering lamotrigine zal in de meeste gevallen met zo'n 50% verminderd 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 3 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 uitgangskoncentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Het serumlamotriginegehalte dient bij vrouwen die een hormonaal anticonceptivum gebruiken die een week inactieve behandeling omvat (een pilvrije week) te worden gecontroleerd tijdens de derde week actieve behandeling, dus tussen dagen 15 en 21 van de pilcyclus. Monsters voor het meten van de lamotriginegehalten na het staken van het gebruik van de anticonceptiepil dienen niet te 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 dient te 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-glucuronidatie induceerders gebruiken*

Aanpassing aan de aanbevolen onderhoudsdosering lamotrigine hoeft niet noodzakelijk te zijn.

### *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*

Lamictal dient met de nodige voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een verminderde nierfunctie. Voor patiënten die in het eindstadium van nierfalen verkeren dient de startdosering lamotrigine te 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 dienen in het algemeen met ongeveer 50% te 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 dienen te worden aangepast op geleide van de klinische respons (zie rubriek 5.2).

### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de 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. De meeste van deze huiduitslag is mild en zelflimiterend van aard, hoewel er meldingen van ernstige gevallen van huiduitslag zijn, die een ziekenhuisopname en staken van de behandeling met lamotrigine vereisten. Sommige van deze ernstige gevallen van huiduitslag omvatten mogelijk levensbedreigende uitslag, zoals Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (zie rubriek 4.8).

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

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

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

Verder blijkt dat een verhoogde incidentie van huiduitslag sterk geassocieerd is met:

- een hoge initiële dosis lamotrigine en overschrijding van het aanbevolen insluipschema bij het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.2)
- gelijktijdig gebruik met valproaat (zie rubriek 4.2)

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

Alle patiënten (volwassenen en kinderen) die een rash 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 lamotrigine niet opnieuw 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.

Rash is ook gemeld als onderdeel van een overgevoeligheidssyndroom, dat gepaard gaat met een scala aan systemische symptomen waaronder koorts, lymfadenopathie, oedeem in het gelaat en bloed- en leverafwijkingen (zie rubriek 4.8). Het klinische beeld van dit syndroom varieert in ernst en kan, in zeldzame gevallen, leiden tot zich uitbreidende 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 Lamictal therapie worden gestaakt, tenzij een relatie tot de therapie onwaarschijnlijk is.

#### Klinische verergering en risico op suicide

Het optreden van suïcidale ideevorming en -gedrag (zelfmoordneiging) is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica bij verschillende indicaties, waaronder epilepsie en bipolaire aandoening. Een meta-analyse van placebogecontroleerde studies met anti-epileptica (inclusief lamotrigine) laat een toegenomen risico zien op suïcidaal gedrag (zie rubriek 5.1). Bij anti-epileptica waarvoor dergelijke gegevens niet beschikbaar zijn, kan een vergelijkbaar verband met suïcide gerelateerde gebeurtenissen, niet worden uitgesloten. Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van zelfmoordneiging tijdens de behandeling met Lamictal. Patiënten (en hun verzorgers) moeten er op gewezen worden dat indien er zich symptomen van zelfmoordneiging voordoen er direct medisch advies ingewonnen moet worden.

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 Lamictal) of niet. Daarom moeten patiënten die Lamictal 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 dienen tijdens de behandeling nauwkeurig gecontroleerd te worden.

Men dient te overwegen het therapeutische behandelingschema 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 uitmaken van de eerste symptomen van de patiënt.

#### Hormonale anticonceptie

##### Effecten van 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 (zie rubriek 4.5) 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 kan een hogere dosering lamotrigine nodig zijn (tot een factor twee) om een maximale therapeutische respons te bereiken. Wanneer orale anticonceptie wordt gestopt, kan de klaring van lamotrigine halveren; dit is geassocieerd met dosisgerelateerde bijwerkingen. De patiënt dient hierop gecontroleerd te 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

eerstelijns behandeling een anticonceptie te gebruiken zonder pilvrije week (bijvoorbeeld een continu hormonaal anticonceptivum of niet-hormonale methodes).

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

#### Effecten van lamotrigine op de werkzaamheid van hormonale anticonceptie

Een interactiestudie 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 dienen patiënten geïnstrueerd te worden 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 erythrocyt 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 met het eindstadium van nierfalen waren de plasmaconcentraties niet significant gewijzigd. Accumulatie van de glucuronidemetabooliet kan echter worden verwacht; er dient derhalve voorzichtigheid te worden betracht bij de behandeling van patiënten met nierfunctiestoornis.

#### Patiënten die andere preparaten gebruiken die lamotrigine bevatten

Lamictal 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.

25, 50, 100 en 200 mg tabletten:

#### Hulpstof van Lamictal tabletten

Lamictal tabletten bevatten lactosemonohydraat. Patiënten met zeldzame erfelijke problemen van galactose-intolerantie, Lapp-lactase deficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie mogen dit geneesmiddel niet gebruiken.

#### Ontwikkeling van kinderen

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

#### Voorzorgsmaatregelen geassocieerd met epilepsie

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

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

Een klinisch significante verslechtering van epilepsie frequentie in plaats van een verbetering kan worden gezien. Bij patiënten met meer dan één epilepsietype dient de geobserveerde werkzaamheid voor een epilepsietype afgewogen worden tegen elke geobserveerde verslechtering van een ander epilepsietype.

Myoclonische epilepsie kan verergeren met lamotrigine.

Gegevens suggereren dat de respons in combinatie met enzym induceerders minder is ten opzichte van de combinatie met niet-enzym inducerende anti-epileptica. Het is onduidelijk waarom.

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

#### Voorzorgsmaatregelen geassocieerd met bipolaire aandoening

##### Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar

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 UDP-glucuronyl transferasen is aangetoond dat dit de enzymen zijn die verantwoordelijk zijn voor het lamotrigine-metabolisme. Er zijn geen aanwijzingen dat lamotrigine een klinisch significante inductie of remming van oxidatieve leverenzymen die geneesmiddelen metaboliseren, veroorzaakt. Het is onwaarschijnlijk dat er interacties zullen optreden tussen lamotrigine en geneesmiddelen die door cytochroom P450 gemetaboliseerd worden. Lamotrigine kan zijn eigen metabolisme induceren, maar dit effect is gering en het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significante gevolgen heeft.

*Tabel 6: Effecten van andere geneesmiddelen op de glucuronidering van lamotrigine*

<b>Geneesmiddelen die de glucuronidering van lamotrigine significant remmen</b>	<b>Geneesmiddelen die de glucuronidering van lamotrigine significant induceren</b>	<b>Geneesmiddelen die de glucuronidering van lamotrigine niet significant remmen of induceren</b>
Valproaat	Fenytoïne	Oxcarbazepine
	Carbamazepine	Felbamaat
	Fenobarbital	Gabapentine
	Primidon	Levetiracetam
	Rifampicine	Pregabaline
	Lopinavir/ritonavir	Topiramaat
	Ethinylestradiol/levonorgestrel combinatie*	Zonisamide
		Lithium
		Bupropion
		Olanzapine

\* Andere orale anticonceptiva en hormoonvervangings therapie zijn niet bestudeerd, alhoewel zij op soortgelijke wijze de lamotrigine-farmacokinetische parameters kunnen beïnvloeden (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

#### Interacties met anti-epileptische geneesmiddelen

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

Sommige anti-epileptica (zoals fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital en primidon) die de metabolisering van het geneesmiddel door leverenzymen induceren, induceren de glucuronidering van lamotrigine en versnellen het lamotrigine-metabolisme. Bij patiënten die tegelijkertijd behandeld worden met fenytoïne, carbamazepine, fenobarbital of primidon dient het juiste behandelingschema te 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 prospectieve studie bij gezonde volwassen vrijwilligers die doseringen gebruikten van 200 mg lamotrigine en 1200 mg oxcarbazepine, veranderde oxcarbazepine het lamotrigine-metabolisme niet en veranderde lamotrigine het oxcarbazepine-metabolisme niet. Daarom dient bij patiënten die gelijktijdige therapie met oxcarbazepine krijgen het behandelingschema voor adjuvante therapie zonder valproaat en zonder induceerders van de lamotrigine glucuronidering te worden gebruikt (zie rubriek 4.2).

In een studie bij gezonde vrijwilligers leek gelijktijdige toediening van felbamaat (1200 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, leek de 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 studie 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.

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.

#### Interacties met andere psycho-actieve middelen

De farmacokinetiek van lithium na toediening van 2 gram waterdrij lithiumgluconaat tweemaal daags gedurende zes dagen, bleek bij 20 gezonde vrijwilligers niet te veranderen met co-administratie 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 en 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 met een gemiddelde van respectievelijk 24% en 20%. De verwachting is dat een effect van deze orde van grootte over het algemeen niet klinisch relevant is. 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 dagelijks 400 mg lamotrigine 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 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 lamotrigine metabolisme waarschijnlijk niet geremd zou worden door clozapine, fluoxetine, fenelzine, risperidon, sertraline of trazodon. Bovendien suggereerde een onderzoek naar het bufuralol metabolisme 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 oraal anticonceptivum een ongeveer tweevoudige toename in de orale klaring van lamotrigine. Dit resulteerde in een gemiddelde afname in de lamotrigine AUC en  $C_{max}$  van respectievelijk 52% en 39%. De serumlamotrigineconcentraties 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, alleen gebaseerd op het gebruik van hormonale anticonceptiva. De onderhoudsdosering lamotrigine dient echter in de meeste gevallen te 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 kleine toename in orale klaring van de levonorgestrel-component waargenomen. Deze resulteerde in een gemiddelde reductie van respectievelijk 19% en 12% in levonorgestrel AUC en  $C_{max}$ . Metingen van de serum FSH, LH en estradiol tijdens het onderzoek wezen bij sommige vrouwen op enig verlies van de onderdrukking van de

ovariumhormoonactiviteit. Uit meting van het serumprogesteron bleek 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 dient een geschikt behandelschema te worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

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

## **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

### Risico gerelateerd aan anti-epileptica in het algemeen

Aan vrouwen in de vruchtbare leeftijd dient het advies van een specialist te worden gegeven. De noodzaak van behandeling met anti-epileptica moet worden beoordeeld als een vrouw van plan is zwanger te worden. 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.

Het risico op congenitale misvormingen is verhoogd met een factor 2 tot 3 bij de kinderen van moeders behandeld met anti-epileptica vergeleken met de verwachte incidentie van circa 3% in de algemene populatie. De meest gemelde defecten zijn gespleten lip, cardiovasculaire misvormingen en defecten van de neurale buis. Behandeling met meerdere anti-epileptica tegelijkertijd is geassocieerd met een hoger risico op congenitale misvormingen dan monotherapie en daarom moet, indien mogelijk, voor monotherapie worden gekozen.

### Risico gerelateerd aan lamotrigine

#### Zwangerschap

Epidemiologische onderzoeken waarin in totaal circa 2.000 vrouwen gedurende de zwangerschap waren blootgesteld aan monotherapie met lamotrigine, kunnen een verhoogd risico op congenitale misvormingen niet uitsluiten. Eén register heeft een verhoogde incidentie van palatoschisis gemeld. Andere gegevens hebben die bevinding niet bevestigd. 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 embryofocetale schade door verlaging van de foliumzuurspiegels (zie rubriek 4.4). Foliumzuursuppletie in de periode waarin men probeert zwanger te worden en gedurende de vroege zwangerschap wordt sterk aanbevolen.

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 lamotrigineplasmaconcentraties tijdens de zwangerschap met een mogelijk risico op een verlies van



aanvalscontrole. Na de geboorte kunnen de lamotriginespiegels snel stijgen met een risico op dosisgerelateerde bijwerkingen. Daarom dienen de serumspiegels van lamotrigine vóór, tijdens en na de zwangerschap en vlak na de bevalling gevolgd te worden. Zonodig dient de dosis te worden aangepast om de lamotrigine-spiegel van vóór de zwangerschap te handhaven, of te worden aangepast op geleide van de klinische respons. Bovendien dient na de geboorte gecontroleerd te worden op dosisgerelateerde bijwerkingen.

#### Borstvoeding

Gegevens tonen aan dat lamotrigine wordt uitgescheiden in de moedermelk. Bij sommige zuigelingen die borstvoeding krijgen, kunnen zodanige serumconcentraties lamotrigine bereikt worden, dat farmacologische effecten kunnen optreden.

De mogelijke voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's op bijwerkingen die bij de zuigeling kunnen optreden. Indien een vrouw besluit te borstvoeden terwijl zij lamotrigine gebruikt, dan dient de zuigeling te worden gecontroleerd op bijwerkingen.

#### 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, dienen patiënten die Lamictal gebruiken om hun epilepsie te behandelen, hun arts te 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 motorcoördinatie, oogbewegingen, slingerend lichaam en subjectieve sedatieve effecten niet verschilden van die van placebo. In klinische onderzoeken met lamotrigine zijn bijwerkingen met een neurologisch karakter zoals duizeligheid en diplopie gemeld. Daarom dienen patiënten die met Lamictal behandeld worden eerst na te gaan welk effect de behandeling op hen heeft voordat zij autorijden of machines bedienen.

### **4.8 Bijwerkingen**

De bijwerkingen zijn onderverdeeld in rubrieken met betrekking tot epilepsie en bipolaire aandoening, gebaseerd op de gegevens die momenteel beschikbaar zijn. Beide rubrieken dienen echter geraadpleegd te worden indien naar het algehele veiligheidsprofiel van lamotrigine wordt gekeken.

Bijwerkingen zijn gerangschikt naar frequentie gebruik makend van de hier vermelde conventie: zeer vaak ( $\geq 1/10$ ), vaak ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), zelden ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

Binnen iedere frequentiegroep worden bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

#### Epilepsie

##### Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: hematologische afwijkingen, waaronder neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastische anemie, agranulocytose

Hematologische afwijkingen kunnen al dan niet geassocieerd zijn met het overgevoeligheidssyndroom (zie Immuunsysteemaandoeningen\*\*).

##### Immuunsysteemaandoeningen

Zeer zelden: overgevoeligheidssyndroom\*\* (waaronder symptomen als koorts, lymfadenopathie, gezichtsoedeem, bloed- en leverafwijkingen, uitgezaaide intravasculaire stolling en multi-orgaanfalen).

\*\* Rash is eveneens gemeld als onderdeel van een overgevoeligheidssyndroom dat gepaard gaat met een scala aan systemische symptomen, waaronder koorts, lymfadenopathie, gezichtsoedeem en bloed- en leverafwijkingen. Dit syndroom vertoont een uiteenlopende klinische ernst en kan in een enkel geval leiden tot zich uitbreidende uitgezaaide 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 geëvalueerd en moet de Lamictal therapie worden gestaakt, als een andere oorzaak niet kan worden vastgesteld.

#### Psychische stoornissen

Vaak: agressie, prikkelbaarheid  
Zeer zelden: verwarring, hallucinaties, tics

#### Zenuwstelselaandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken met monotherapie:

Zeer vaak: hoofdpijn  
Vaak: somnolentie, duizeligheid, tremor, insomina  
Soms: ataxie  
Zelden: nystagmus

Tijdens andere klinische onderzoeken:

Zeer vaak: somnolentie, ataxie, duizeligheid, hoofdpijn  
Vaak: nystagmus, tremor, insomina  
Zeer zelden: agitatie, onzekerheid, bewegingsstoornissen, verergering van de ziekte van Parkinson, extrapiramidale effecten, choreoathetose, toegenomen aanvalsfrequentie

Er zijn meldingen dat lamotrigine parkinsonisme kan verergeren bij patiënten met preëxistente ziekte van Parkinson, en geïsoleerde meldingen van extrapiramidale effecten en choreoathetose bij patiënten die deze onderliggende toestand niet hebben.

#### Oogaandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken met monotherapie:

Zelden: diplopie, wazig zien

Tijdens ander klinisch onderzoek:

Zeer vaak: diplopie, wazig zien  
Zelden: conjunctivitis

#### Maagdarmstelselaandoeningen

Tijdens klinische onderzoeken met monotherapie:

Vaak: misselijkheid, braken, diarree

Tijdens ander klinisch onderzoek:

Zeer vaak: misselijkheid, braken  
Vaak: diarree

#### Lever- en galaandoeningen

Zeer zelden: leverfalen, leverdisfunctie, toenames in leverfunctietests

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

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Zeer vaak:	huiduitslag
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom
Zeer zelden:	toxische epidermale necrolyse

In dubbelblinde, adjunctieve klinische onderzoeken bij volwassenen trad huiduitslag op bij maximaal 10% van de patiënten die lamotrigine gebruikten en bij 5% van de patiënten die placebo gebruikten. De huiduitslag leidde bij 2% van de patiënten tot het staken van de lamotrigine behandeling. Deze rash, meestal maculo-papulair van aard, trad over het algemeen op binnen acht weken na het starten van de behandeling en verdwijnt na het staken van de behandeling met Lamictal (zie rubriek 4.4).

Er zijn zeldzame meldingen gedaan van ernstige, potentieel levensbedreigende huiduitslag, waaronder Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse (Lyell's syndroom). Alhoewel de meeste patiënten herstellen na het staken van de lamotrigine behandeling ervaren sommige patiënten irreversibele littekenvorming en er zijn zeldzame meldingen van overlijden in dit verband (zie rubriek 4.4).

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

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

Rash is eveneens gemeld als onderdeel van het overgevoeligheidssyndroom dat in verband is gebracht met een scala aan systemische symptomen (zie Immuunsysteemaandoeningen\*\*).

### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Zeer zelden:	lupusachtige reacties
--------------	-----------------------

### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Vaak:	moeheid
-------	---------

### Bipolaire aandoening

Voor een geheel veiligheidsprofiel van lamotrigine dienen de hieronder vermelde bijwerkingen te worden beoordeeld naast de bijwerkingen vermeld voor epilepsie.

### Zenuwstelselaandoeningen

Tijdens klinisch onderzoek naar bipolaire aandoening:

Zeer vaak:	hoofdpijn
Vaak:	agitatie, somnolentie, duizeligheid

### Maagdarmsstelselaandoeningen

Tijdens klinisch onderzoek naar bipolaire aandoening:

Vaak:	droge mond
-------	------------

### Huid- en onderhuidaandoeningen

Tijdens klinisch onderzoek naar bipolaire aandoening:

Zeer vaak:	huiduitslag
Zelden:	Stevens-Johnson-syndroom

Na beoordeling van alle onderzoeken naar een bipolaire aandoening (gecontroleerd en ongecontroleerd) met lamotrigine bleek huiduitslag bij 12% van de patiënten behandeld met lamotrigine voor te komen. In gecontroleerde klinische onderzoeken bij patiënten met een bipolaire

aandoening bleek huiduitslag bij 8% van de patiënten die met lamotrigine en bij 6% van de patiënten die met placebo werden behandeld, voor te komen.

#### Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Tijdens klinisch onderzoek naar bipolaire aandoening:

Vaak: artralgie

#### Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Tijdens klinisch onderzoek naar bipolaire aandoening:

Vaak: pijn, rugpijn

## **4.9 Overdosering**

### Symptomen en tekenen

Acute inname van doseringen van meer dan 10 tot 20 maal de maximale therapeutische dosering is gemeld. Een overdosering leidde tot symptomen zoals nystagmus, ataxie, verminderd bewustzijn en coma.

### Behandeling

In geval van een overdosering dient de patiënt in het ziekenhuis te worden opgenomen en de juiste ondersteunende behandeling te krijgen. Behandeling gericht om de absorptie te verminderen (geactiveerd kool, laxantia of maagspoeling) moeten worden gebruikt indien geïndiceerd. Er is geen ervaring met hemodialyse als behandeling van een overdosering. Bij zes gezonde vrijwilligers met nierfalen was 20% van de lamotrigine verwijderd uit het lichaam tijdens een vier uur durende hemodialysebehandeling (zie rubriek 5.2).

## **5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN**

### **5.1 Farmacodynamische eigenschappen**

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

#### Werkingsmechanisme

De resultaten van farmacologische onderzoeken geven aan 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 insulden). Deze effecten dragen waarschijnlijk bij aan de anticonvulsieve eigenschappen van lamotrigine.

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

#### Farmacodynamische effecten

In tests ontwikkeld voor het evalueren van de effecten van geneesmiddelen op het centrale zenuwstelsel verschilden de resultaten na doseringen van 240 mg lamotrigine toegediend aan gezonde vrijwilligers niet van placebo. Zowel 1.000 mg fenytoïne als 10 mg diazepam veroorzaakten afzonderlijk een significante vermindering van de fijne visuele motorcoördinatie en oogbewegingen, een toename van het slingerend gevoel en zorgden 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 motorcoördinatie en oogbewegingen, terwijl zowel het slingerend gevoel als hartslag toenamen. Resultaten met lamotrigine in doseringen van 150 mg en 300 mg verschilden niet van placebo.

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid in 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 is onderzocht in een kleine dubbelblinde placebogecontroleerde onttrekkingsstudie. Behandeling werd gestart in 177 personen met een dosering volgens een insluipschema vergelijkbaar met dat voor kinderen van 2 tot 12 jaar. Lamotrigine 2 mg tabletten zijn de laagste sterkte die beschikbaar is en daarom werd het standaard doseringsschema in enkele gevallen aangepast gedurende de titratiefase (bijvoorbeeld door een 2 mg 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 wel 90% was op het eind van week 2 in sommige patiënten nodig. Achtendertig responders (met meer dan 40% vermindering in aanvalfrequentie) werden vervolgens willekeurig verdeeld tussen behandeling met placebo of voortzetten van de lamotrigine behandeling. Het percentage personen waarin 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%, BI 95%: 2,6% <> 50,2%, p=0,07.

In totaal zijn 256 patiënten met een leeftijd van tussen de 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 in kinderen met een leeftijd van 1 maand tot 2 jaar was vergelijkbaar met dat van oudere kinderen behalve dan dat het klinisch significant verslechteren van de aanvallen ( $\geq 50\%$ ) meer werd gerapporteerd bij kinderen onder de 2 jaar (26%) ten opzichte van oudere kinderen (14%).

#### Klinische werkzaamheid en veiligheid in Lennox-Gastaut syndroom.

Er zijn geen gegevens beschikbaar van monotherapie behandeling bij aanvallen die verband houden met het Lennox-Gastaut syndroom.

#### Klinische werkzaamheid bij de preventie van stemmingsepisodes bij patiënten met een bipolaire aandoening

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

Klinisch onderzoek SCAB2003 was een multicenter, dubbelblinde, dubbeldummy, placebo- en lithiumgecontroleerde, gerandomiseerde evaluatie. Hierin werden vaste doseringen geëvalueerd bij de lange-termijn preventie 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 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 behandelingsgroepen: 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 interventies additionele farmacotherapie of electroconvulsieve therapie (ECT) zijn.

Studie SCAB2006 had een vergelijkbare studie opzet als SCAB2003 maar het verschil met SCAB2003 was dat er een flexibele dosering lamotrigine (100 tot 400 mg/dag) werd onderzocht en er patiënten werden meegenomen die 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 studies die de werkzaamheid onderzoeken van lamotrigine in de preventie van stemmingsepisodes bij patiënten met bipolaire I aandoening*

<b>‘Verhouding’ patiënten dat vrij is van een gebeurtenis in week 76</b>						
	<b>Study SCAB2003 Bipolar I</b>			<b>Study SCAB2006 Bipolar I</b>		
Insluitingscriterium	Ernstige depressieve episode			Ernstige manische episode		
	Lamotrigine	Lithium	Placebo	Lamotrigine	Lithium	Placebo
Interventie vrij	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	-
Depressie vrij	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, hadden de met lamotrigine behandelde patiënten significant langere tijd tot de eerste depressieve episode dan in de placebo groep. 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.

#### Analyse van suïcidaliteit

De incidentie van suïcidale ideevorming en – gedrag is geëvalueerd in een gepoolde analyse van placebo-gecontroleerde klinische studies met lamotrigine waarbij in totaal 6467 patiënten waren betrokken voor een aantal indicaties.

In de subgroep van de studies bij bipolaire stoornissen was het aantal gebeurtenissen (events) numeriek, maar niet significant hoger voor lamotrigine (29/1212 [2,4%]) vergeleken met placebo (19/1054 [1,8%]). In een gepoolde analyse van psychiatrische indicaties kwamen gebeurtenissen (events) vaker voor tijdens de eerste maand van de behandeling bij patiënten die lamotrigine kregen. Gebeurtenissen (events) met betrekking tot gedrag kwamen vaker voor bij mannen.

In de subgroep van studies bij epilepsie waren er geen statistisch significante verschillen in het aantal gebeurtenissen (events) tussen lamotrigine en placebo. Alhoewel het aantal gebeurtenissen (events) van suïcidale ideevorming en – gedrag te laag (6/1073 [0,6%] voor lamotrigine en 2/805 [0,3%] voor placebo) om een definitieve vergelijking tussen de twee behandelingsgroepen toe te staan, is het relatieve aantal gerapporteerd van deze analyse voor lamotrigine consistent met het gerapporteerde klasse effect voor anti-epileptica (zie rubriek 4.4).

#### 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-lijns ECG. Er was geen klinisch significant effect van lamotrigine op het QT-interval vergeleken met placebo.

## **5.2 Farmacokinetische eigenschappen**

### Absorptie

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

### Verdeling

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

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

### Metabolisme

Verantwoordelijk voor 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 P-450 systeem 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 het lamotrigine-gerelateerde materiaal wordt uitgescheiden in de feces.

Klaring en halfwaardetijd zijn onafhankelijk van de dosering. De schijnbare plasma halfwaardetijd 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 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 comedatie; de gemiddelde halfwaardetijd wordt tot ongeveer 14 uur gereduceerd wanneer gelijktijdig glucuronidering-inducerende middelen, zoals carbamazepine en fenytoïne, worden toegediend en neemt toe tot een gemiddelde van ongeveer 70 uur wanneer alleen valproaat gelijktijdig wordt toegediend (zie rubriek 4.2).

### Lineariteit

De farmacokinetiek van lamotrigine is lineair tot 450 mg, de hoogst geteste enkelvoudige 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 bij kinderen is

in het algemeen korter dan bij volwassenen, met een gemiddelde van 7 uur wanneer tegelijkertijd enzyminducerende middelen zoals carbamazepine en fenytoïne worden gegeven, oplopend tot gemiddeld ongeveer 45-50 uur wanneer toegediend met alleen 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 oudere kinderen met hetzelfde lichaamsgewicht, die vergelijkbare doses per kg lichaamsgewicht als kinderen ouder dan 2 jaar ontvingen. De gemiddelde halfwaardetijd werd geschat op 23 uur in kinderen jonger dan 26 maanden die lamotrigine samen met enzyminducerende behandeling ontvingen. De gemiddelde halfwaardetijd werd geschat op 136 uur wanneer lamotrigine samen met valproaat werd gegeven en 38 uur als er geen behandeling met enzym- inducerende of remmende middelen werd gegeven.

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

#### Ouderen

De resultaten van een farmacokinetische analyse van de populatie van zowel oudere als jongere patiënten met epilepsie, gerekruteerd in dezelfde onderzoeken, duiden 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 voor 70-jarigen. De afname na 48 weken behandelen was 10% van 41 ml/min voor de jongeren naar 37 ml/min voor de oudere groep. 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.

#### Verminderte 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 plasma halfwaardetijden 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 dienen startdoseringen lamotrigine te 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).

#### Verminderte leverfunctie

Een farmacokinetiekonderzoek met een enkele dosering werd uitgevoerd bij 24 personen met verschillende gradaties van verminderde leverfunctie en 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 in de gezonde controlegroep. Verlaagde start-, escalatie- en onderhoudsdoseringen dienen te worden gebruikt bij patiënten met een mild 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 teratogenen potentieel van lamotrigine niet gekarakteriseerd 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 waren waargenomen bij de verwachte klinische blootstelling.

Bij jeugdige ratten werden een effect op leren volgens de Biel doolhofstest, een kleine vertraging in de balanopreputiale scheiding en vaginale patency en een afgenomen postnatale toename van het lichaamsgewicht bij F1 dieren waargenomen bij blootstellingsniveaus ongeveer tweemaal hoger 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 stroom in de niercellen van menselijke embryo's. De IC50 lag ongeveer negen maal boven de maximale therapeutische vrije concentratie.

Lamotrigine veroorzaakte geen QT-prolongatie bij dieren in blootstelling tot ongeveer tweemaal de maximale therapeutische vrije concentratie. In een klinisch onderzoek was er geen klinisch significant effect van lamotrigine op QT-interval bij gezonde volwassen vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

## **6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS**

### **6.1 Lijst van hulpstoffen**

25, 50, 100 en 200 mg tabletten:"

Lactosemonohydraat

Microkristallijne cellulose

Povidon K30

Natriumzetmeelglycollaat (Type A)

Geel ijzeroxide (E172)

Magnesiumstearaat

2, 5, 25, 50, 100 en 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten:

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**

25, 50, 100 en 200 mg tabletten, 5, 25, 50, 100 en 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
Drie jaar

2 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
Twee jaar

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

25 mg tabletten:  
PVC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 14, 21, 30, 42, 50, 56 of 100 tabletten.  
Startverpakking van 21 of 42 tabletten

50 mg tabletten:  
PVC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 14, 30, 42, 56, 90 of 100 tabletten.  
Startverpakking van 42 tabletten.

100 mg tabletten:  
PVC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 30, 50, 56, 60, 90 of 100 tabletten.

200 mg tabletten:  
PVC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 30, 56 of 100 tabletten.

2 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
HDPE flacon met een kindveilige/verzegelde sluiting

Verpakkingen van 30 dispergeerbare/kauwtabletten.

5 mg dispergeerbare tabletten/kauwtabletten:  
PVC/PVdC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 10, 14, 28, 30, 50 of 56 dispergeerbare/kauwtabletten

25 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
PVC/PVdC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 10, 14, 21, 28, 30, 42 50, 56 of 60 dispergeerbare/kauwtabletten  
Startverpakking van 21 of 42 dispergeerbare/kauwtabletten.

50 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
PVC/PVdC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 10, 14, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 dispergeerbare/kauwtabletten.  
Startverpakking van 42 dispergeerbare/kauwtabletten.

100 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
PVC/PVdC/aluminium folieblister.

Verpakking van 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 dispergeerbare/kauwtabletten.

200 mg dispergeerbare/kauwtabletten:  
PVC/PVdC/aluminium folieblister.

Verpakkingen van 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 dispergeerbare/kauwtabletten

Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

## **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

Geen bijzondere vereisten.

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

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}  
<{tel}>  
<{fax}>  
<{e-mail}>

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

{DD maand YYYY}

[nationaal te implementeren]

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

{maand YYYY}

[nationaal te implementeren]

## **ETIKETERING**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 25 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat - zie bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten  
21 tabletten  
30 tabletten  
42 tabletten  
50 tabletten  
56 tabletten  
100 tabletten  
Startverpakking van 21 tabletten valproaat add-on therapie  
Startverpakking van 42 tabletten monotherapie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Niet op kauwen of fijnmaken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam }

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

(Startverpakking van 21 tabletten valproaat add-on therapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 3 5 7 9 11 13 (één pocket)  
2 4 6 8 10 12 14 (geen pocket)  
15 17 19 21 23 25 27 (één pocket)  
16 18 20 22 24 26 28 (één pocket)

(Startverpakking van 42 tabletten, monotherapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 2 3 4 5 6 7 (één pocket)  
8 9 10 11 12 13 14 (één pocket)  
15 16 17 18 19 20 21 (twee pockets)  
22 23 24 25 26 27 28 (twee pockets)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 50 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat - zie bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

14 tabletten  
30 tabletten  
42 tabletten  
56 tabletten  
90 tabletten  
100 tabletten  
Startverpakking van 42 tabletten niet valproaat add-on therapie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Niet op kauwen of fijnmaken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**



**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

(Startverpakking van 42 tabletten niet valproaat add-on therapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 2 3 4 5 6 7 (één pocket)

8 9 10 11 12 13 14 (één pocket)

15 16 17 18 19 20 21 (twee pockets)

22 23 24 25 26 27 28 (twee pockets)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 100 lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat - zie bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten  
50 tabletten  
56 tabletten  
60 tabletten  
90 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Niet op kauwen of fijnmaken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke tablet bevat 200 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

Bevat lactosemonohydraat - zie bijsluiter voor verdere informatie

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 tabletten  
56 tabletten  
100 tabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Niet op kauwen of fijnmaken.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg tabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam }

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING EN DE DIRECTE VERPAKKING  
MOETEN WORDEN VERMELD**

**FLES**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 2 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

30 dispergeerbare/kauwtabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET  
BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN  
NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE  
AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE  
HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 5 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 dispergeerbare/kauwtabletten  
14 dispergeerbare/kauwtabletten  
28 dispergeerbare/kauwtabletten  
30 dispergeerbare/kauwtabletten  
50 dispergeerbare/kauwtabletten  
56 dispergeerbare/kauwtabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg dispergeerbare/kauwtabetten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam }

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtabletten bevat 25 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 dispergeerbare/kauwtabletten  
14 dispergeerbare/kauwtabletten  
21 dispergeerbare/kauwtabletten  
28 dispergeerbare/kauwtabletten  
30 dispergeerbare/kauwtabletten  
42 dispergeerbare/kauwtabletten  
50 dispergeerbare/kauwtabletten  
56 dispergeerbare/kauwtabletten  
60 dispergeerbare/kauwtabletten  
Startverpakking van 21 dispergeerbare/kauwtabletten valproaat add-on therapie  
Startverpakking van 42 dispergeerbare/kauwtabletten monotherapie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg dispergeerbare/kauwtabetten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam }

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

(Startverpakking van 21 tabletten valproaat add-on therapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 3 5 7 9 11 13 (één pocket)  
2 4 6 8 10 12 14 (geen pocket)  
15 17 19 21 23 25 27 (één pocket)  
16 18 20 22 24 26 28 (één pocket)

(Startverpakking van 42 tabletten, monotherapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 2 3 4 5 6 7 (één pocket)  
8 9 10 11 12 13 14 (één pocket)  
15 16 17 18 19 20 21 (twee pockets)  
22 23 24 25 26 27 28 (twee pockets)



**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 50 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 dispergeerbare/kauwtabletten  
14 dispergeerbare/kauwtabletten  
30 dispergeerbare/kauwtabletten  
42 dispergeerbare/kauwtabletten  
50 dispergeerbare/kauwtabletten  
56 dispergeerbare/kauwtabletten  
60 dispergeerbare/kauwtabletten  
90 dispergeerbare/kauwtabletten  
100 dispergeerbare/kauwtabletten  
200 dispergeerbare/kauwtabletten  
Startverpakking van 42 dispergeerbare/kauwtabletten niet valproaat add-on therapie

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam }

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

(Startverpakking van 42 tabletten niet valproaat add-on therapie – kalender verpakking met dag nummers):

1 2 3 4 5 6 7 (één pocket)

8 9 10 11 12 13 14 (één pocket)

15 16 17 18 19 20 21 (twee pockets)

22 23 24 25 26 27 28 (twee pockets)

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 100 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 dispergeerbare/kauwtabletten  
30 dispergeerbare/kauwtabletten  
50 dispergeerbare/kauwtabletten  
56 dispergeerbare/kauwtabletten  
60 dispergeerbare/kauwtabletten  
90 dispergeerbare/kauwtabletten  
100 dispergeerbare/kauwtabletten  
200 dispergeerbare/kauwtabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16. INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]

**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

**GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**

**OMDOOS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDE(E)L(EN)**

Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 200 mg lamotrigine

**3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**

**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

10 dispergeerbare/kauwtabletten  
30 dispergeerbare/kauwtabletten  
50 dispergeerbare/kauwtabletten  
56 dispergeerbare/kauwtabletten  
60 dispergeerbare/kauwtabletten  
90 dispergeerbare/kauwtabletten  
100 dispergeerbare/kauwtabletten  
200 dispergeerbare/kauwtabletten

**5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)**

Oraal gebruik.  
Voor gebruik de bijsluiter lezen.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET BEREIK EN ZICHT VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

**7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**

**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

Exp.:

**9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING**

**10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**

**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

**12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[nationaal te implementeren]

**13. PARTIJNUMMER**

Lot

**14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**

[nationaal te implementeren]

**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK**

**16 INFORMATIE IN BRAILLE**

[nationaal te implementeren]



**GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD**

**BLISTERS**

**1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
[Zie Annex I – nationaal te implementeren]  
lamotrigine

**2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam}

**3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP.

**4. PARTIJNUMMER**

Lot

**5. OVERIGE**

## **BIJSLUITER**

## BIJSLUITER: INFORMATIE VOOR DE GEBRUIK(ST)ER

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg tabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg tabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg tabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg tabletten.

Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 25 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 50 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 100 mg dispergeerbare/kauwtabletten.  
Lamictal en geassocieerde namen (zie Bijlage I) 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten.

[Zie Annex I – nationaal te implementeren)

### lamotrigine

#### Lees de hele bijsluiter zorgvuldig door voordat u start met het gebruik van dit geneesmiddel.

- Bewaar deze bijsluiter. Het kan nodig zijn om deze nog eens door te lezen.
- Heeft u nog vragen, raadpleeg dan uw arts of apotheker.
- Dit geneesmiddel is aan u persoonlijk voorgeschreven. Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen. Dit geneesmiddel kan schadelijk voor hen zijn, zelfs als de verschijnselen dezelfde zijn als waarvoor u het geneesmiddel heeft gekregen.
- Wanneer één van de bijwerkingen ernstig wordt of als er bij u een bijwerking optreedt die niet in deze bijsluiter is vermeld, raadpleeg dan uw arts of apotheker.

#### In deze bijsluiter:

1. Wat is Lamictal en waarvoor wordt het gebruikt
2. Wat u moet weten voordat u Lamictal gebruikt
3. Hoe wordt Lamictal gebruikt
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u Lamictal
6. Aanvullende informatie

### 1. WAT IS LAMICTAL EN WAARVOOR WORDT HET GEBRUIKT

Lamictal behoort tot groep geneesmiddelen genaamd *anti-epileptica*. Het wordt gebruikt voor de behandeling van twee aandoeningen - **epilepsie** en **bipolaire aandoening**.

Met Lamictal kan epilepsie behandeld worden door het blokkeren van de signalen in de hersenen die epileptische aanvallen in gang zetten (toevallen).

- Voor volwassenen en kinderen van 13 jaar en ouder kan Lamictal alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie. Lamictal kan worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen om de aanvallen die optreden bij een toestand genaamd Lennox-Gastaut syndroom te behandelen.
- Voor kinderen tussen 2 en 12 jaar oud kan Lamictal worden gebruikt in combinatie met andere geneesmiddelen om dergelijke klachten te behandelen. Lamictal alleen kan worden gebruikt voor de behandeling van een vorm van epilepsie genaamd typerende absence epilepsie.

### **Met Lamictal kan eveneens bipolaire aandoening behandeld worden.**

Personen die lijden aan een bipolaire aandoening (soms *manische depressie* genoemd) hebben extreme stemmingswisselingen met periodes van manie (opgewondenheid of euforie) afgewisseld met periodes van depressie (intense droefheid of wanhoop). Voor volwassenen van 18 jaar en ouder kan Lamictal worden gebruikt alleen of in combinatie met andere geneesmiddelen om de periodes van depressie te voorkomen die optreden bij een bipolaire aandoening. Het is nog niet bekend hoe Lamictal in de hersenen werkt om dit effect teweeg te brengen.

## **2. WAT U MOET WETEN VOORDAT U LAMICTAL GEBRUIKT**

### **Gebruik Lamictal niet**

- **als u allergisch** (overgevoelig) bent voor lamotrigine of voor één van de andere bestanddelen van Lamictal (zie rubriek 6).

Als dit op u van toepassing is:

➔ **Vertel het uw arts**, en gebruik geen Lamictal.

### **Wees extra voorzichtig met Lamictal**

**Uw arts moet, voordat u Lamictal gebruikt, weten:**

- **als u nierproblemen hebt**
- **als u eerder huiduitslag hebt gekregen** nadat u lamotrigine of andere geneesmiddelen tegen epilepsie hebt gebruikt
- **als u al geneesmiddelen gebruikt die lamotrigine bevatten**

Als een van deze situaties op u van toepassing is,

➔ **Vertel het uw arts**; uw arts kan besluiten uw dosering te verlagen, of besluiten dat Lamictal niet geschikt is voor u.

### **Let op voor belangrijke symptomen**

Als u één van de onderstaande symptomen ontwikkelt nadat u start met het gebruik van Lamictal, **roep dan direct hulp in van een arts:**

- **een ongewone huidreactie**, zoals roodheid of uitslag
- **een zere mond of zere ogen**
- **een hoge temperatuur** (koorts), griepachtige symptomen of zich suf voelen
- **zwellen rond uw gezicht, of gezwollen klieren** in uw hals, onder uw oksel of in uw lies
- **onverwachte bloeding of blauwe plekken**, of blauw wordende vingers
- **een zere keel**, of meerdere infecties (zoals verkoudheden) dan normaal

Deze symptomen zullen vooral optreden tijdens de eerste maanden van de behandeling met Lamictal, in het bijzonder als u start met een te hoge dosering, als uw dosering te snel wordt verhoogd, of als u Lamictal gebruikt samen met een ander geneesmiddel genaamd *valproaat*. Kinderen zullen vaker dergelijke symptomen vertonen dan volwassenen.

De symptomen die hierboven staan opgesomd kunnen zich, als ze niet worden behandeld, tot ernstiger problemen ontwikkelen, zoals orgaanfalen of een zeer ernstige huidaandoening. Indien u een van deze symptomen opmerkt:

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met een arts.** Uw arts kan besluiten om lever-, nier- of bloedtests te laten uitvoeren, en kan u aanraden te stoppen met het gebruik van Lamictal.

### **Gedachten van zelfbeschadiging of zelfmoord**

Mensen met een bipolaire aandoening kunnen gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord hebben. Als u een bipolaire aandoening heeft, heeft u een meer waarschijnlijke kans u dergelijke gedachten te hebben:

- als u start met de behandeling

- als u al eerder gedachten heeft gehad over zelfmoord of zelfbeschadiging
- als u jonger bent dan 25 jaar

Soms hebben mensen met epilepsie ook gedachten over zelfbeschadiging of zelfmoord. Een klein aantal mensen, die behandeld werden met Lamictal voor bipolaire aandoening of epilepsie hebben deze gedachten gehad. Als u op enig moment verontrustende gedachten of ervaringen hebt, of als u merkt dat u zich slechter voelt of nieuwe symptomen ontwikkelt:

➔ **Neem dan direct contact op met uw arts of ga direct naar het ziekenhuis.**

#### **Als u Lamictal gebruikt tegen epilepsie**

De aanvallen van sommige types van epilepsie kunnen soms erger worden of vaker voorkomen, zelfs als u Lamictal gebruikt. Sommige patiënten kunnen ernstige aanvallen ervaren die ernstige gezondheidsproblemen kunnen veroorzaken. Als uw aanvallen erger worden of vaker voorkomen, of als u een ernstige aanval krijgt terwijl u Lamictal gebruikt:

➔ **Neem zo snel mogelijk contact op met een arts.**

**Lamictal mag niet worden voorgeschreven aan mensen jonger dan 18 jaar voor de behandeling van een bipolaire aandoening.** Geneesmiddelen om depressie en andere geestelijke gezondheidsproblemen te behandelen verhogen het risico op zelfmoordgedachten en -neigingen bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar.

#### **Gebruik met andere geneesmiddelen**

**Vertel uw arts of apotheker als u andere geneesmiddelen gebruikt of kort geleden heeft gebruikt, of als u nieuwe geneesmiddelen gaat gebruiken.** Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen of kruidenpreparaten.

Indien u bepaalde geneesmiddelen gebruikt, kan het nodig zijn dat uw arts de dosering Lamictal controleert. Deze geneesmiddelen zijn onder meer:

- **oxcarbazepine, felbamaat, gabapentine, levetiracetam, pregabaline, topiramaat of zonisamide**, gebruikt om **epilepsie** te behandelen
- **lithium**, gebruikt om **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen
- **bupropion**, gebruikt om **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen of **om met roken te stoppen**

➔ **Vertel het uw arts** als u deze middelen gebruikt.

Sommige geneesmiddelen kunnen de werking van Lamictal beïnvloeden of kunnen de kans op bijwerkingen vergroten. Deze middelen zijn onder meer:

- **valproaat**, gebruikt om **epilepsie** en **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen
- **carbamazepine**, gebruikt om **epilepsie** en **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen
- **fenytoïne, primidon of fenobarbital** gebruikt om **epilepsie** te behandelen
- **olanzapine**, gebruikt om **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen
- **risperidon**, gebruikt om **geestelijke gezondheidsproblemen** te behandelen
- **rifampicine**, een **antibioticum**
- een combinatie van **lopinavir en ritonavir**, gebruikt voor de behandeling van een **Humaan Immunodeficiëntie Virus (HIV) infectie**
- **hormonale anticonceptiva**, zoals **de pil** (*zie hieronder*)

➔ **Vertel het uw arts** als u deze middelen gebruikt, of als u ze gaat gebruiken of als u stopt met het gebruik ervan.

#### **Hormonale anticonceptiva (zoals de pil) kunnen van invloed zijn op de manier waarop Lamictal werkt**

Uw arts kan u adviseren om een bepaald soort hormonaal anticonceptivum te gebruiken, of een andere manier van anticonceptie toe te passen, zoals condooms, een pessarium of een spiraaltje. Als u een hormonaal anticonceptivum zoals de pil gebruikt kan uw arts bloedmonsters bij u afnemen om de

hoeveelheid Lamictal te controleren. Indien u van plan bent te starten met het gebruik van een hormonaal anticonceptivum:

➔ **Bespreek het met uw arts**, die u zal adviseren over geschikte anticonceptiemethodes.

Lamictal kan ook van invloed zijn op de manier waarop hormonale anticonceptiva werken, alhoewel het niet waarschijnlijk is dat ze hierdoor minder effectief worden. Indien u een hormonaal anticonceptivum gebruikt en u merkt veranderingen op in uw menstruatiepatroon, zoals doorbraakbloedingen of spotting tussen menstruaties:

➔ **Vertel het uw arts**. Dit kunnen tekenen zijn dat Lamictal de werking van uw anticonceptivum beïnvloedt.

### **Zwangerschap en borstvoeding**

➔ **Bespreek het met uw arts als u zwanger bent, als u zwanger zou kunnen zijn, of als u van plan bent zwanger te worden.**

U mag de behandeling van epilepsie niet stopzetten terwijl u zwanger bent. Er is echter een toegenomen risico op aangeboren afwijkingen bij kinderen van wie de moeder tijdens de zwangerschap Lamictal heeft gebruikt. Deze afwijkingen zijn onder meer gespleten lip of gespleten verhemelte. Uw dokter kan u adviseren om extra **foliumzuur** te gebruiken als u van plan bent zwanger te worden en als u zwanger bent.

Zwangerschap kan de werkzaamheid van Lamictal eveneens veranderen, dus uw arts kan bloedmonsters afnemen om de hoeveelheid Lamictal te bepalen en kan eventueel uw dosering aanpassen.

➔ **Bespreek het met uw arts als u borstvoeding geeft of als u van plan bent borstvoeding te geven.** Het actieve bestanddeel van Lamictal wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan van invloed zijn op uw baby. Uw arts zal de risico's en voordelen van borstvoeding terwijl u Lamictal gebruikt met u bespreken en zal regelmatig uw baby controleren indien u besluit borstvoeding te geven.

### **Rijvaardigheid en het gebruik van machines**

Lamictal kan duizeligheid en dubbelzien veroorzaken.

➔ **U dient geen auto te rijden of machines te gebruiken tenzij u zeker weet dat Lamictal geen invloed heeft op u.**

**Als u lijdt aan epilepsie, raadpleeg dan uw arts als u wilt autorijden of machines bedienen.**

### **Tabletten:**

#### **Belangrijke informatie over enkele bestanddelen van Lamictal**

Lamictal tabletten bevatten kleine hoeveelheden van een suiker genaamd lactose. Indien u een intolerantie hebt voor lactose of voor andere suikers:

➔ **Vertel het uw arts** en gebruik geen Lamictal.

## **3. HOE WORDT LAMICTAL GEBRUIKT**

**Volg bij het gebruik van Lamictal nauwgezet het advies van uw arts.** Raadpleeg bij twijfel uw arts of apotheker.

### **Hoeveel Lamictal moet u gebruiken**

Het kan een tijdje duren voordat de meest geschikte dosering Lamictal voor u gevonden is. De dosering die u gebruikt hangt af van:

- uw leeftijd
- of u Lamictal gebruikt samen met andere geneesmiddelen
- of u problemen hebt met uw nieren of lever

Uw arts zal eerst een lage dosis voorschrijven, die vervolgens geleidelijk in enkele weken wordt verhoogd totdat een optimaal resultaat wordt verkregen (de *effectieve dosering*). **Gebruik nooit meer Lamictal dan uw arts u heeft voorgeschreven.**

De gebruikelijke effectieve dosering Lamictal voor volwassenen en kinderen vanaf 12 jaar bedraagt dagelijks tussen de 100 mg en 400 mg.

Voor kinderen tussen 2 en 12 jaar oud hangt de effectieve dosering af van hun lichaamsgewicht - normaal gesproken is het tussen 1 mg en 15 mg voor elke kg lichaamsgewicht van het kind, met een maximum van 400 mg per dag.

### **Hoe neemt u uw dosis Lamictal in**

#### **Tabletten:**

Neem uw dosering Lamictal een- of tweemaal daags in, volgens het advies van uw arts. U kunt Lamictal met of zonder voedsel innemen.

Uw arts kan u ook adviseren om te starten of te stoppen met het gebruik van andere geneesmiddelen, afhankelijk van de aandoening waarvoor u behandeld wordt en de manier waarop u op de behandeling reageert.

- **Neem de tabletten in zijn geheel in.** Breek de tabletten niet, kauw er niet op of maak ze niet fijn.
- **Neem altijd de gehele dosering in** die uw arts u heeft voorgeschreven. Neem nooit een gedeelte van een tablet in.

#### **Dispergeerbare/kauwtabletten:**

Neem uw dosering Lamictal een- of tweemaal daags in, volgens het advies van uw arts. U kunt het innemen met of zonder voedsel.

- **Neem altijd de gehele dosering in** die uw arts u heeft voorgeschreven. Neem nooit een gedeelte van een tablet in.

Uw arts kan u ook adviseren om te starten of te stoppen met het gebruik van andere geneesmiddelen, afhankelijk van de aandoening waarvoor u behandeld wordt en de manier waarop u op de behandeling reageert.

U kunt Lamictal dispergeerbare/kauwtabletten innemen door ze in zijn geheel in te nemen met een beetje water, door ze te kauwen, of door ze op te lossen in een kleine hoeveelheid water.

#### **Als u op de tablet kauwt:**

Het kan nodig zijn dat u tegelijkertijd een beetje water drinkt om de tablet in uw mond te laten oplossen. Drink daarna nog wat water om er zeker van te zijn dat u al het geneesmiddel hebt ingenomen.

#### **Om een vloeibaar medicijn te maken:**

- Doe de tablet in een glas met ten minste genoeg water om de hele tablet onder water te krijgen.
- Roer de tablet om deze op te lossen, of wacht ongeveer een minuut, totdat de tablet volledig is opgelost.
- Drink alle vloeistof.
- Doe nog een klein beetje water in het glas en drink dat op om er zeker van te zijn dat u alle medicijn hebt ingenomen.

#### **Wat u moet doen als u meer van Lamictal heeft ingenomen dan u zou mogen**

Wanneer u teveel Lamictal hebt ingenomen:

- ➔ **Neem direct contact op met uw arts of apotheker.** Laat hen, indien mogelijk, de Lamictal verpakking zien.

Iemand die te veel Lamictal heeft ingenomen, kan de volgende symptomen hebben:

- snelle, ongecontroleerde oogbewegingen (*nystagmus*)
- onhandigheid en gebrek aan coördinatie die van invloed is op het evenwicht (*ataxie*)
- bewustzijnsverlies of coma

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten Lamictal in te nemen**

**Neem nooit extra tabletten of een dubbele dosering om de vergeten tabletten in te halen.**

**Wat u moet doen wanneer u bent vergeten een dosering Lamictal in te nemen**

→ **Vraag uw arts om advies hoe u weer met het innemen moet beginnen.** Het is belangrijk dat u dit doet.

**Stop niet met het gebruik van Lamictal zonder overleg**

Gebruik Lamictal zo lang als uw arts u heeft verteld. Stop niet met het gebruik tenzij uw arts u dit adviseert.

**Als u Lamictal gebruikt voor behandeling van epilepsie**

Als u met Lamictal wilt stoppen, is het belangrijk dat u geleidelijk uw dosering verlaagt in ongeveer 2 weken. Als u plotseling stopt met het gebruik van Lamictal kan uw epilepsie terugkomen of verergeren.

**Als u Lamictal gebruikt voor behandeling van een bipolaire aandoening**

Het kost wat tijd voor Lamictal om te werken, dus zult u zich niet meteen beter voelen. Als u stopt met Lamictal, hoeft uw dosering niet geleidelijk aan afgebouwd te worden. Maar u moet wel eerst met uw arts overleggen als u wilt stoppen met het gebruik van Lamictal.

#### **4. MOGELIJKE BIJWERKINGEN**

Zoals alle geneesmiddelen kan Lamictal bijwerkingen veroorzaken, hoewel niet iedereen deze bijwerkingen krijgt.

**Allergische reactie of mogelijk ernstige huidreactie: schakel direct een arts in**

Een klein aantal mensen dat Lamictal gebruikt, ontwikkelt een allergische reactie of mogelijk ernstige huidreactie, die kan uitgroeien tot een ernstiger, en zelfs levensbedreigend probleem als het niet behandeld wordt. Symptomen van deze reacties zijn onder meer:

- **huiduitslag of roodheid**
- **een zere mond of zere ogen**
- **een hoge temperatuur** (koorts), griepachtige symptomen of zich suf voelen
- **zwellend rond het gezicht, of gezwollen klieren** in uw hals, onder uw oksel of in de lies
- **onverwachte bloeding of blauwe plekken**, of blauw wordende vingers
- **een zere keel**, of meer infecties (zoals verkoudheden) dan normaal

In vele gevallen zullen deze symptomen tekenen zijn van minder ernstige bijwerkingen. **U moet zich echter bewust zijn dat de bijwerkingen mogelijk ernstig zijn** - dus, als u een van de genoemde symptomen waarneemt:

→ **Raadpleeg zo snel mogelijk een arts.** Uw arts kan besluiten om lever-, nier- of bloedtests te laten uitvoeren, en kan u aanraden te stoppen met het gebruik van Lamictal.

**Zeer vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **meer dan 1 op de 10** personen:

- hoofdpijn
- gevoel van duizeligheid
- gevoel van slaperigheid of sufheid
- onhandigheid of gebrek aan coördinatie (*ataxie*)



- dubbel zicht of troebel zicht
- misselijk gevoel (*nausea*) of overgeven (*braken*)
- huiduitslag

### **Vaak voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10** personen:

- agressie of prikkelbaarheid
- snelle, ongecontroleerde oogbewegingen (*nystagmus*)
- schudden of tremoren
- problemen met slapen
- diarree
- droge mond
- zich moe voelen
- pijn in uw rug of ledematen, of elders

### **Zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 1.000** personen

- jeukerige ogen, met afscheiding en korsten op de oogleden (*conjunctivitis*)
- een zeldzame huidaandoening met ernstige blaren en bloeding van lippen, ogen, mond, neus en genitaliën (*Stevens-Johnson syndroom*)

### **Zeer zelden voorkomende bijwerkingen**

Deze kunnen voorkomen bij **maximaal 1 op de 10.000** personen

- hallucinaties ('zien' of 'horen' van dingen die er niet werkelijk zijn)
- verwarring of agitatie
- beverig of onstabiel gevoel als u zich beweegt
- ongecontroleerde lichaamsbewegingen (*tics*), ongecontroleerde spierspasmen bij de ogen, het hoofd en de torso (*choreoathetose*), of andere ongewone lichaamsbewegingen zoals schokkerigheid, schudden of stijfheid
- een ernstige huidreactie, beginnend met een pijnlijk rood gebied dat zich ontwikkelt via grote blaren in het vervellen van huidlagen (*toxisch epidermale necrolyse*)
- bij mensen die al epilepsie hebben, treden aanvallen vaker op
- veranderingen in de leverfunctie die tot uitdrukking komen in bloedtests, of leverfalen
- veranderingen die zich kunnen uiten in de bloedtests, waaronder een verlaagd aantal rode bloedcellen (*anemie*), verlaagd aantal witte bloedcellen (leukopenie, neutropenie, agranulocytose), verminderd aantal bloedplaatjes (*thrombocytopenie*), verminderd aantal van al deze typen cellen (*pancytopenie*), en een afwijking van het beenmerg genaamd *aplastische anemie*
- een afwijking in de bloedstolling, die onverwachte bloedingen of blauwe plekken kan veroorzaken (*uitgezaaide intravasculaire stolling*)
- een hoge temperatuur (*koorts*)
- zwelling rond het gezicht (*oedeem*), of gezwollen klieren in de nek, in de oksel of in de lies (*lymfadenopathie*)
- bij mensen die al lijden aan de ziekte van Parkinson kan een verergering van de symptomen optreden

### **Als u bijwerkingen krijgt**

➔ Indien een van deze bijwerkingen ernstig of lastig wordt, of als u een bijwerking opmerkt die niet in deze bijsluiter staat vermeld, **meld dit dan aan uw arts of apotheker.**

## **5. HOE BEWAART U LAMICTAL**

Buiten het bereik en zicht van kinderen houden.

Gebruik Lamictal niet meer na de vervaldatum die staat vermeld op de blisters, de doos of de fles. De vervaldatum verwijst naar de laatste dag van die maand.

Voor Lamictal zijn er geen speciale bewaarvoorwaarden.

Lamictal tabletten die over zijn dienen niet weggegooid te worden via het afvalwater of met huishoudelijk afval. Vraag uw apotheker wat u met medicijnen moet doen die niet meer nodig zijn. Deze maatregelen zullen helpen bij de bescherming van het milieu.

## 6. AANVULLENDE INFORMATIE

### Wat bevat Lamictal tabletten

Het werkzame bestanddeel is lamotrigine. Elke tablet bevat 25 mg, 50 mg, 100 mg of 200 mg lamotrigine.

De andere bestanddelen zijn: lactosemonohydraat, microkristallijne cellulose, povidon K30, natriumzetmeelglycollaat (Type A), geel ijzeroxide (E172) en magnesiumstearaat.

### Wat bevat Lamictal dispergeerbare/kauwtabletten

Het werkzame bestanddeel is lamotrigine. Elke dispergeerbare/kauwtablet bevat 2 mg, 5 mg, 25 mg, 50 mg, 100 mg of 200 mg lamotrigine.

De andere bestanddelen zijn: calciumcarbonaat, laag gesubstitueerd hydroxypropylcellulose, aluminiummagnesiumsilicaat, natriumzetmeelglycollaat (Type A), povidon K30, natriumsaccharine, magnesiumstearaat, zwarte bessen smaakstof.

### Hoe ziet Lamictal tabletten er uit en wat is de inhoud van de verpakking

Lamictal tabletten (alle sterktes) zijn vierkant met afgeronde hoeken en, flets, geelachtig bruin van kleur. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Lamictal 25 mg tabletten hebben aan de ene zijde de markering 'GSEC7' en aan de andere zijde '25'. Elke verpakking bevat blisters met 14, 21, 30, 42, 50, 56 of 100 tabletten. Startverpakkingen met 21 of 42 tabletten zijn verkrijgbaar voor gebruik tijdens de eerste paar weken behandeling wanneer de dosering langzaam wordt opgebouwd.

Lamictal 50 mg tabletten hebben aan de ene zijde de markering 'GSEE1' en aan de andere zijde '50'. Elke verpakking bevat blisters met 14, 30, 42, 56, 90 of 100 tabletten. Startverpakkingen met 42 tabletten zijn verkrijgbaar voor gebruik tijdens de eerste paar weken behandeling wanneer de dosering langzaam wordt opgebouwd.

Lamictal 100 mg tabletten hebben aan de ene zijde de markering 'GSEE5' en aan de andere zijde '100'. Elke verpakking bevat blisters met 30, 50, 56, 60, 90 of 100 tabletten.

Lamictal 200 mg tabletten hebben aan de ene zijde de markering 'GSEE7' en aan de andere zijde '200'. Elke verpakking bevat blisters van 30, 56 of 100 tabletten.

### Hoe ziet Lamictal dispergeerbare/kauwtabletten eruit en wat is de inhoud van de verpakking

Lamictal dispergeerbare/kauwtabletten (alle sterktes) zijn wit tot gebroken-wit en kunnen enigszins gevlekt zijn. Ze hebben de geur van zwarte bessen. Het kan voorkomen dat niet alle verpakkingsgrootten in de handel worden gebracht.

Lamictal 2 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn rond. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'LTG' boven het cijfer '2' en aan de andere zijde twee ovalen die elkaar in rechte hoeken overlappen. Elke fles bevat 30 tabletten.

Lamictal 5 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn langgerekt met gebogen zijden. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'GS CL2' aan de ene zijde en '5' aan de andere zijde. Elke verpakking bevat blisters met 10, 14, 28, 30, 50 of 56 tabletten.

Lamictal 25 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn vierkant met afgeronde hoeken. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'GSCL5' en '25' aan de andere zijde. Elke verpakking bevat blisters van 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 of 60 tabletten. Startverpakkingen met 21 of 42 tabletten zijn verkrijgbaar voor gebruik tijdens de eerste paar weken behandeling wanneer de dosering langzaam wordt verhoogd.

Lamictal 50 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn vierkant met afgeronde hoeken. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'GSCX7' en '50' aan de andere zijde. Elke verpakking bevat blisters van 10, 14, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 tabletten. Startverpakkingen met 42 tabletten zijn verkrijgbaar voor gebruik tijdens de eerste paar weken behandeling wanneer de dosering langzaam wordt verhoogd.

Lamictal 100 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn vierkant met afgeronde hoeken. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'GSCL7' en '100' aan de andere zijde. Elke verpakking bevat blisters met 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 tabletten.

Lamictal 200 mg dispergeerbare/kauwtabletten zijn vierkant met afgeronde hoeken. Ze hebben aan de ene zijde de markering 'GSEC5' en '200' aan de andere zijde. Elke verpakking bevat blisters met 10, 30, 50, 56, 60, 90, 100 of 200 tabletten.

### **Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant**

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

[Zie Annex I – nationaal te implementeren]

{Naam en adres}

<{tel}>

<{fax}>

<{e-mail}>

Fabrikant:

Glaxo Operations UK Limited (handelend als Glaxo Wellcome Operations)  
Priory Street, Ware, Hertfordshire SG12 0DJ, Verenigd Koninkrijk

<GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Ul. Grunwaldzka 189, 60-322 Poznan, Polen.>

<Glaxo Wellcome GmbH & Co., Industriestrasse 32-36, 23843 Bad Oldesloe, Duitsland.>

<GlaxoSmithKline EOOD, Gradinarska Street 5, Sofia 1510, Bulgarije.>

<Glaxo Wellcome S.A., Avda. Extremadura, 3, Poligono Industrial Allenduro, 09400 Aranda de Duero (Burgos), Spanje.>

### **Deze bijsluiter is voor de laatste keer goedgekeurd in**

[nationaal te implementeren]

**BIJLAGE IV**

**VOORWAARDEN VERBONDEN AAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL  
BRENGEN**

**VOORWAARDEN DIE ALS WEZENLIJK WORDEN BESCHOUWD VOOR HET VEILIG  
EN WERKZAAM GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL, WAARONDER  
GENEESMIDDELENBEWAKING**

De houder van de handelsvergunning verplicht zich ertoe in het kader van de wederzijdse erkenning  
tijdig nationale variaties in te dienen om wijzigingen in de etikettering door te voeren die kunnen  
worden overeengekomen naar aanleiding van een aanbeveling van de werkgroep  
Geneesmiddelenbewaking over zelfmoordgedachten en -gedrag met anti-epileptische geneesmiddelen.