SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Lambipol 25 mg kauw-/dispergeerbare tabletten.
Lambipol 50 mg kauw-/dispergeerbare tabletten.
Lambipol 100 mg kauw-/dispergeerbare tabletten.
Lambipol 200 mg kauw-/dispergeerbare tabletten.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

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

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kauw-/dispergeerbare tablet.

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

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

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

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

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Epilepsie

Volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder

- Adjuvante of monotherapie behandeling van partiële epilepsie en gegeneraliseerde epilepsie, waaronder tonisch-clonische epilepsie.
- Epilepsie geassocieerd met het syndroom van Lennox-Gastaut. Lambipol wordt gegeven als adjuvante behandeling maar mag ook het initiële antiepilepticum zijn bij het syndroom van Lennox-Gastaut.

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 het syndroom van Lennox-Gastaut.
- 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).

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

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

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

Als de berekende hoeveelheid lamotrigine (bijvoorbeeld voor de behandeling van kinderen met epilepsie of patiënten met een afgenomen leverfunctie) niet in hele tabletten is uit te drukken, 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 Lambipol, opnieuw starten. Dit vanwege het risico op ernstige rash dat in verband is gebracht met hoge initiële doseringen en met het overschrijden van de aanbevolen 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 stopzetting van lamotrigine langer is dan vijfmaal de halfwaardetijd (zie rubriek 5.2), dient Lambipol normaal gesproken getitreerd te worden tot de onderhoudsdosering volgens het daartoe geëigende insluipschema.

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

Epilepsie
De aanbevolen dosisopbouw en onderhoudsdoseringen voor volwassenen en adolescenten van 13 jaar en ouder (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 behandelschema'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 behandelregime bij epilepsie

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie:	25 mg/dag (eenmaal daags)	50 mg/dag (eenmaal daags)	100 - 200 mg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen worden verhoogd met een maximum van 50 - 100 mg elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt Voor sommige patiënten was 500 mg per dag noodzakelijk om de gewenste respons te bereiken
Adjuvante therapie MET valproaat (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 andere 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
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
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 hadden een dosering van 700 mg/dag nodig om de beoogde respons te bereiken
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema dient te worden gebruikt voor patiënten behandeld 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 het behandelregime worden toegepast zoals wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat.			

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

Behandelregime	Weken 1 + 2	Weken 3 + 4	Gebruikelijke onderhoudsdosering
Monotherapie bij typerende absence epilepsie:	0,3 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses)	0,6 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses)	1 - 15 mg/kg/dag (eenmaal daags of in 2 afzonderlijke doses) Om een onderhoudsdosering te bereiken, kunnen de doseringen worden verhoogd met een maximum van 0,6 mg/kg/dag elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt, met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
Adjuvante therapie MET valproaat (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	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/dag elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt met als maximale onderhoudsdosering 200 mg/dag
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en MET lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema 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/dag elke 1 à 2 weken totdat een optimale respons is bereikt, met als maximale onderhoudsdosering 400 mg/dag
Adjuvante therapie ZONDER valproaat en ZONDER lamotrigine-glucuronideringsinduceerders (zie rubriek 4.5):			
Dit doseringsschema dient te worden gebruikt voor patiënten behandeld 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 twee 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 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 het behandelregime worden toegepast zoals wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat.			

** Als de berekende dosis van lamotrigine niet met volledige tabletten kan worden bereikt, moet de dosis afgerond worden tot de dichtstbijzijnde hele tablet.

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 patiënten 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 gestaakt worden, en kunnen de patiënten verder worden behandeld met Lambipol in monotherapie.

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 Lambipol 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 doseringsverhogingen tot de totale dagelijkse onderhoudsdosering bij behandeling van bipolaire aandoening

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Behandelregime	Huidige stabilisatiedosering van lamotrigine (voor toevoegen van medicatie)	Week 1 (vanaf de toevoeging)	Week 2	Week 3 en verder
Toevoeging van valproaat (lamotrigine-glucuronideringsremmer - zie rubriek 4.5), afhankelijk van de oorspronkelijke dosering van 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)	
Toevoeging van lamotrigine-glucuronideringsinduceerders bij patiënten die GEEN valproaat gebruiken (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
Toevoeging van geneesmiddelen die de lamotrigine-glucuronidering NIET significant remmen of induceren (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 behandelregime dat wordt aanbevolen voor lamotrigine in combinatie met valproaat te worden toegepast.				

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

Kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar
Lambipol wordt niet aanbevolen voor gebruik bij kinderen jonger dan 18 jaar omdat in een gerandomiseerde stopzettingsstudie geen significante werkzaamheid kon worden aangetoond en een toename van zelfmoordgedrag werd waargenomen (zie rubriek 4.4 en 5.1).

Algemene doseringsaanbevelingen voor Lambipol bij speciale patiëntengroepen

Vrouwen die hormonale anticonceptie gebruiken
Het gebruik van een combinatie van ethinylestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) 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 van lamotrigine gebruiken en die GEEN lamotrigine-glucuronideringsinduceerders gebruiken
De onderhoudsdosering van 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. Dosisverhogingen mogen deze snelheid niet overschrijden, tenzij de klinische respons grotere stijgingen rechtvaardigt.
Meting van serumlamotrigineconcentraties voor en na het starten met de hormonale anticonceptiva kan worden overwogen ter bevestiging dat de uitgangsconcentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Indien nodig 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 op dagen 15 tot 21 van de pilcyclus. Daarom dient overwogen te worden anticonceptie te gebruiken zonder pilvrije week als eerstelijnsbehandeling (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 van lamotrigine gebruiken en die GEEN lamotrigine-glucuronideringsinduceerders 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 uitgangsconcentraties van lamotrigine gehandhaafd blijven. Het serumlamotriginegehalte dient bij vrouwen die wensen te stoppen met een behandeling met een hormonaal anticonceptivum die een week inactieve behandeling omvat (een pilvrije week) te worden gecontroleerd tijdens de derde week actieve behandeling, dus op dagen 15 tot 21 van de pilcyclus. Monsters voor het meten van de lamotriginegehaltes 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-glucuronideringsinduceerders gebruiken
Aanpassing aan de aanbevolen onderhoudsdosering van lamotrigine is mogelijk niet nodig.

Gebruik met andere oestrogeen bevattende middelen
Andere oestrogeen bevattende behandelingen, zoals hormoonsubstitutietherapie (HST), kunnen met lamotrigine interageren. Daarom is het mogelijk dat de werkzaamheid van lamotrigine nauwlettend klinisch gecontroleerd wordt, met inbegrip van meting van de lamotrigineconcentraties, zodat de dosis kan worden aangepast als dat nodig is (zie rubriek 4.4).

Gebruik met de combinatie atazanavir/ritonavir
Aanpassing aan het aanbevolen schema voor doseringsopbouw van lamotrigine is normaal niet nodig wanneer lamotrigine wordt toegevoegd aan een bestaande behandeling met de combinatie atazanavir/ritonavir.
Bij patiënten die reeds een onderhoudsdosis lamotrigine nemen en die geen lamotrigine-glucuronideringsinduceerders nemen, kan het noodzakelijk zijn de dosis lamotrigine te verhogen indien een behandeling met de combinatie atazanavir/ritonavir wordt toegevoegd of kan het noodzakelijk zijn de dosering van lamotrigine te verminderen indien de combinatie atazanavir/ritonavir wordt stopgezet. De plasmaspiegels van lamotrigine moeten gecontroleerd worden vóór en gedurende 2 weken na het starten of stoppen van een behandeling met de combinatie atazanavir/ritonavir, om na te zien of een dosisaanpassing van lamotrigine noodzakelijk is (zie rubriek 4.5).

Gebruik met de combinatie lopinavir/ritonavir
Aanpassing van het aanbevolen schema voor doseringsopbouw van lamotrigine is normaal niet nodig wanneer lamotrigine wordt toegevoegd aan een lopende behandeling met de combinatie lopinavir/ritonavir.
Bij patiënten die reeds een onderhoudsdosis van lamotrigine nemen en die geen lamotrigine-glucuronideringsinduceerders nemen, kan het noodzakelijk zijn de dosis lamotrigine te verhogen indien een behandeling met de combinatie lopinavir/ritonavir wordt toegevoegd of kan het noodzakelijk zijn de dosering van lamotrigine te verminderen indien de combinatie lopinavir/ritonavir wordt stopgezet. De plasmaspiegels van lamotrigine moeten gecontroleerd worden vóór en gedurende 2 weken na het starten of stoppen van een behandeling met de combinatie lopinavir/ritonavir, om na te zien of een dosisaanpassing van lamotrigine noodzakelijk is (zie rubriek 4.5).

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

Verminderde nierfunctie
Lambipol 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 bij wie de nierfunctie significant verminderd is (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 in functie van de klinische respons (zie rubriek 5.2).

Wijze van toediening

Voor oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

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

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Huiduitslag

Er zijn meldingen van huidreacties, die in het algemeen optraden binnen de eerste acht weken na de start van de behandeling met lamotrigine. De meeste meldingen van huiduitslag zijn mild en zelflimiterend van aard, hoewel er meldingen van ernstige gevallen van huiduitslag zijn die een

ziekenhuisopname en stopzetting van de behandeling met lamotrigine vereisten. Sommige van deze ernstige gevallen van huiduitslag omvatten mogelijk levensbedreigende uitslag, zoals Stevens-Johnson-syndroom (SJS), toxische epidermale necrolyse (TEN) en geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS); ook bekend als het overgevoeligheidssyndroom (HSS) (zie rubriek 4.8).

Bij volwassenen die deelnamen aan onderzoeken waarin de huidige doseringsaanbevelingen voor lamotrigine 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 kinderen varieert van 1 op 300 tot 1 op 100.

Bij kinderen kunnen de eerste tekenen van een huiduitslag ten onrechte worden aangezien voor een infectie. Indien kinderen tijdens de eerste acht weken van de behandeling symptomen krijgen van koorts of huiduitslag dient de arts de mogelijkheid van een reactie op de behandeling met lamotrigine te overwegen.

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

- een hoge initiële dosis van lamotrigine en overschrijding van de aanbevolen doseringsverhogingen 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 voorgeschiedenis van een allergie voor of rash als 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 voorgeschiedenis.

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

Alle patiënten (volwassenen en kinderen) die een huiduitslag ontwikkelen moeten direct geëvalueerd worden en de behandeling met Lambipol moet onmiddellijk worden stopgezet, tenzij het duidelijk is dat er geen verband bestaat tussen de huiduitslag en de behandeling met lamotrigine. Het wordt aanbevolen Lambipol 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. Indien de patiënt SJS, TEN of DRESS ontwikkelde door gebruik van lamotrigine, dan mag de behandeling met lamotrigine bij deze patiënt nooit herstart worden.

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

In de meeste gevallen was de aseptische meningitis omkeerbaar bij het stopzetten van het geneesmiddel, maar in een aantal gevallen trad hij opnieuw op bij nieuwe blootstelling aan lamotrigine. Nieuwe blootstelling veroorzaakte een snel heroptreden van de symptomen die vaak ernstiger waren. Lamotrigine mag niet herstart worden bij patiënten die zijn moeten stoppen wegens aseptische meningitis die in verband is gebracht met een eerdere behandeling met lamotrigine.

Er zijn ook meldingen gedaan van fotosensitiviteitsreacties in verband met het gebruik van lamotrigine (zie rubriek 4.8). In sommige gevallen trad de reactie op bij een hoge dosis (400 mg of meer), na dosisescalatie of snelle dosistitratie. Bij vermoeden van met lamotrigine geassocieerde fotosensitiviteit bij een patiënt met tekenen van fotosensitiviteit (zoals overmatige verbranding door de zon) moet stopzetting van de behandeling worden overwogen. Indien voortzetting van de behandeling met lamotrigine klinisch gerechtvaardigd wordt geacht, dient de patiënt te worden geadviseerd blootstelling aan zonlicht en kunstmatig uv-licht te vermijden en beschermende maatregelen te nemen (bijvoorbeeld door beschermende kleding te dragen en zonnebrandmiddelen te gebruiken).

Hemofagocytaire lymfohistiocytose (HLH)

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

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

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

Klinische verergering en risico op zelfmoord

Het optreden van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag is gemeld bij patiënten die behandeld werden met anti-epileptica in verschillende indicaties. Een meta-analyse van gerandomiseerde placebogecontroleerde studies met anti-epileptica laat ook een kleine toename van het risico zien op suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag. Het mechanisme achter dit risico is niet bekend en de beschikbare gegevens sluiten de mogelijkheid niet uit van een toegenomen risico voor lamotrigine.

Patiënten moeten daarom nauwkeurig gecontroleerd worden op tekenen van suïcidale gedachten en suïcidaal gedrag en een aangepaste behandeling dient overwogen te worden. Patiënten (en hun verzorgers) moeten de raad krijgen om een arts te raadplegen als er zich symptomen van suïcidale gedachten of suïcidaal gedrag voordoen.

Patiënten met een bipolaire aandoening kunnen een verergering van hun symptomen van depressie en/of het optreden van suïcidale neigingen ervaren, of ze nu medicatie gebruiken voor de bipolaire aandoening, inclusief Lambipol, of niet. Daarom moeten patiënten die Lambipol krijgen voor een bipolaire aandoening, nauwkeurig gecontroleerd worden op klinische verergering (waaronder het ontwikkelen van nieuwe symptomen) en

suïcidale neigingen, vooral in het begin van een behandeling, of als de dosering wordt gewijzigd. Bepaalde patiënten, zoals diegenen met een voorgeschiedenis van suïcidaal gedrag of suïcidale gedachten, jong volwassenen en die patiënten die een significante mate van suïcidale gedachten hebben voordat zij met de behandeling beginnen, lijken een groter risico te hebben op suïcidale gedachten of suïcidepogingen. Zij dienen tijdens de behandeling nauwkeurig gecontroleerd te worden.

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

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

Het gebruik van een combinatie van ethinylestradiol/levonorgestrel (30 μg/150 μg) verhoogt de klaring van lamotrigine met ongeveer een factor twee, wat resulteert in afgenomen lamotriginespiegels (zie rubriek 4.5). Een verlaging van de lamotriginespiegels werd geassocieerd met verlies van aanvalscontrole. Na de titratie zal in de meeste gevallen een hogere onderhoudsdosering lamotrigine nodig zijn (tot een factor twee) om een maximale therapeutische respons te bereiken.
Wanneer hormonale anticonceptie wordt gestopt, kan de klaring van lamotrigine halveren. Verhogingen van de concentraties van lamotrigine kunnen geassocieerd zijn 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 geassocieerd zijn 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 andere oestrogeen bevattende behandelingen (zoals HST) 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 van 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 resulteren in verminderde contraceptieve werkzaamheid bij sommige patiënten die hormonale preparaten tezamen met lamotrigine gebruiken, kan echter 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 erytrocyt of de folaatconcentratie in serum of in rode bloedcellen. Na vijf jaar werden geen veranderingen gevonden in de folaatconcentratie in rode bloedcellen.

Nierfalen

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

Patiënten die andere preparaten gebruiken die lamotrigine bevatten

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

Brugada ECG en andere hartritme- en geleidingsstoornissen

Aritmogene ST-T afwijking en typisch Brugada-ECG-patroon zijn gemeld bij patiënten die met lamotrigine zijn behandeld. Uit *in vitro* resultaten blijkt dat lamotrigine bij therapeutisch relevante concentraties de ventriculaire geleiding zou kunnen vertragen (verbreding van het QRS-complex) en proaritmie zou kunnen induceren bij patiënten met een hartaandoening. Lamotrigine gedraagt zich als een zwak antiaritmicum van klasse IB met de bijhorende potentiële risico's op ernstige of fatale cardiale incidenten. Gelijktijdige inname van andere natriumkanaalblokkers kan het risico nog sterker verhogen (zie rubriek 5.3). In een grondige QT-studie veroorzaakte lamotrigine bij therapeutische doseringen tot 400 mg/dag geen vertraagde ventriculaire geleiding (verbreding van het QRS-complex) of verlenging van het QT-interval bij gezonde personen. Gebruik van lamotrigine moet zorgvuldig worden afgewogen bij patiënten met klinisch ernstige structurele of functionele hartaandoeningen zoals het Brugadasyndroom of andere cardiale kanalopathieën, hartfalen, ischemische hartziekten, hartblok of ventriculaire aritmieën. Als lamotrigine klinisch gerechtvaardigd is bij dergelijke patiënten, moet worden overwogen een cardioloog te raadplegen voor er wordt gestart met lamotrigine.

Ontwikkeling van kinderen

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

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

Voorzorgsmaatregelen geassocieerd met epilepsie

Evenals bij andere anti-epileptica kan het abrupt staken van Lambipol leiden tot het ontstaan van onttrekkingsinsulten. Tenzij veiligheidsoverwegingen (bijvoorbeeld bij huiduitslag) vereisen dat de behandeling abrupt moet worden gestaakt, dient de dosering van Lambipol 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, multipel orgaanfalen en diffuse intravasculaire stolling (DIC), soms met een fatale afloop. Soortgelijke gevallen hebben zich voorgedaan in verband met het gebruik van lamotrigine.

Een klinisch significante verslechtering van aanvalfrequentie in plaats van een verbetering kan worden gezien. Bij patiënten met meer dan één epilepsietype dient de geobserveerde werkzaamheid voor één 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 suïcidale gedachten en suïcidaal 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

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd.

Uridine 5'-difosfaat (UDP)-glucuronyltransferases (UGTs) zijn geïdentificeerd als de enzymen die verantwoordelijk zijn voor het lamotrigine-metabolisme. Geneesmiddelen die glucuronidering remmen of induceren kunnen bijgevolg de schijnbare klaring van lamotrigine beïnvloeden. Sterke of matige inductoren van het cytochroom P450 3A4 (CYP3A4) enzym, waarvan ook bekend is dat ze UGTs induceren, kunnen ook het metabolisme van lamotrigine versterken. Er zijn geen aanwijzingen dat lamotrigine een klinisch significante inductie of remming veroorzaakt van cytochroom P450-enzymen. Lamotrigine kan zijn eigen metabolisme induceren, maar dit effect is gering en het is onwaarschijnlijk dat dit klinisch significante gevolgen heeft.

Tabel 6 bevat een overzicht van de geneesmiddelen waarvan is aangetoond dat ze een klinisch relevante invloed op de lamotrigineconcentratie hebben. Een specifieke doseringsrichtlijn voor deze geneesmiddelen is opgenomen in rubriek 4.2. De tabel somt bovendien de geneesmiddelen op waarvan is aangetoond dat ze weinig of geen effect hebben op de lamotrigineconcentratie. Gelijktijdige toediening van dergelijke geneesmiddelen zal over het algemeen wellicht geen klinische impact hebben. Bijzondere aandacht moet echter worden besteed aan patiënten van wie de epilepsie bijzonder gevoelig is voor schommelingen van de lamotrigineconcentratie.

Tabel 6: Effecten van geneesmiddelen op de concentratie van lamotrigine

Geneesmiddelen die de concentratie van lamotrigine verhogen	Geneesmiddelen die de concentratie van lamotrigine verlagen	Geneesmiddelen die weinig of geen effect hebben op de concentratie van lamotrigine
Valproaat	Atazanavir/ritonavir*	Aripiprazole
	Carbamazepine	Bupropion
	Combinatie van ethinylestradiol/levonorgestrel *	Felbamaat
	Fenobarbital	Gabapentine
	Fenytoïne	Lacosamide
	Lopinavir/ritonavir	Levetiracetam
	Primidon	Lithium
	Rifampicine	Olanzapine
		Oxcarbazepine
		Paracetamol
		Perampanel
		Pregabaline
		Topiramaat
		Zonisamide

*Voor het doseerschema zie rubriek 4.2, en voor vrouwen die tevens hormonale anticonceptiva innemen, zie ook rubriek 4.4

Interacties met anti-epileptische geneesmiddelen

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

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

Er zijn bijwerkingen gemeld van het centrale zenuwstelsel 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 werd niet onderzocht.

Er zijn meldingen in de literatuur van afgenomen lamotriginespiegels wanneer lamotrigine in combinatie met oxcarbazepine werd gegeven. In een prospectieve studie bij gezonde volwassen vrijwilligers die doseringen gebruikten van 200 mg lamotrigine en 1200 mg oxcarbazepine, veranderde oxcarbazepine het lamotrigine-metabolisme echter niet en veranderde lamotrigine het oxcarbazepine-metabolisme niet. Daarom dient bij patiënten die gelijktijdige therapie met oxcarbazepine krijgen het behandelingsschema voor adjuvante therapie met lamotrigine 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 toename van de topiramaatconcentraties met 15%.

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.

De plasmaconcentraties van lamotrigine werden niet beïnvloed door gelijktijdig toegediende lacosamide (200, 400, of 600 mg/dag) in placebogecontroleerde klinische studies bij patiënten met partiële epilepsie.

In een gepoolde analyse van gegevens van drie placebogecontroleerde klinische studies na adjuvant perampanel bij patiënten met partiële epilepsie en primair gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen, verhoogde de hoogste dosis van perampanel die onderzocht werd (12 mg/dag) de klaring van lamotrigine met minder dan 10%.

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

Interacties met andere psychoactieve middelen

De farmacokinetiek van lithium na toediening van 2 gram watervrij 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%. 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 een studie met 18 volwassen patiënten met een type I bipolaire aandoening die een vast schema van lamotrigine (100-400 mg/dag) kregen, werd de dosering van aripiprazol gedurende een periode van 7 dagen verhoogd van 10 mg/dag tot een streefdosering van 30 mg/dag en tijdens de volgende 7 dagen eenmaal daags voortgezet. Er werd een gemiddelde afname van ongeveer 10% van de Cmax en de AUC van lamotrigine waargenomen.

In vitro experimenten toonden aan dat de vorming van de primaire metaboliet van lamotrigine, het 2-N-glucuronide, minimaal geremd werd door co-incubatie met amitriptyline, bupropion, clonazepam, haloperidol of lorazepam. Deze experimenten suggereerden ook dat het 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, die voornamelijk gemetaboliseerd worden 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 gecombineerde orale anticonceptiepil een ongeveer tweevoudige toename in de orale klaring van lamotrigine. Dit resulteerde in een gemiddelde afname in de AUC en C_{max} van lamotrigine 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). Louter wegens het gebruik van hormonale anticonceptiva hoeven de aanbevolen dosistitratierichtlijnen voor lamotrigine normaal niet te worden aangepast. 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 gecombineerde orale anticonceptiepil. Er werd een bescheiden toename in orale klaring van de levonorgestrelcomponent waargenomen, die resulteerde in een gemiddelde reductie van de AUC en C_{max} van levonorgestrel met respectievelijk 19% en 12%. Metingen van de serum-FSH, -LH en estradiol tijdens het onderzoek wezen bij sommige vrouwen op enig verlies van de onderdrukking van de ovariumhormoonactiviteit, maar uit meting van het serumprogesteron bleek dat er bij geen van de 16 personen hormonaal bewijs was van ovulatie. 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 van 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 ongeveer een 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).

In een studie bij volwassen gezonde vrijwilligers verminderde de combinatie atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) toegediend gedurende 9 dagen respectievelijk de plasma AUC en C_{max} van lamotrigine (enkele dosis van 100 mg) met gemiddeld 32% en 6%.
Bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met de combinatie atazanavir/ritonavir dient een geschikt behandelschema te worden gevolgd (zie rubriek 4.2).

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

Gegevens uit *in vitro* evaluatie tonen aan dat lamotrigine, maar niet de N(2)-glucuronide metaboliet, een inhibitor is van Organic Transporter 2 (OCT 2) bij mogelijk klinisch relevante concentraties. Deze gegevens tonen aan dat lamotrigine een inhibitor van OCT 2 is, met een IC50 waarde van 53,8 μM. Gelijktijdige toediening van lamotrigine met via de nieren uitgescheiden geneesmiddelen die substraten zijn van OCT 2 (bijvoorbeeld metformine, gabapentine en varenicline) kan leiden tot verhoogde plasmaspiegels van deze geneesmiddelen.

De klinische betekenis hiervan is niet duidelijk omschreven, maar voorzichtigheid is geboden bij patiënten die deze geneesmiddelen gelijktijdig toegediend krijgen.

4.6 Vruchtbaarheid, 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 behandeling met anti-epileptica moet worden herzien als een vrouw van plan is zwanger te worden. Het plotseling stopzetten van de behandeling met anti-epileptica moet worden vermeden bij vrouwen die voor epilepsie behandeld worden, aangezien dit kan leiden tot het opnieuw doorbreken van de epilepsie die ernstige gevolgen zou kunnen hebben voor de vrouw en het ongeboren kind.
Indien mogelijk, moet de voorkeur gegeven worden aan monotherapie omdat behandeling met meerdere anti-epileptica tegelijkertijd gepaard kan gaan met een hoger risico op congenitale misvormingen dan bij monotherapie, afhankelijk van de geassocieerde anti-epileptica.

Risico gerelateerd aan lamotrigine

Zwangerschap
Een grote hoeveelheid gegevens over zwangere vrouwen blootgesteld aan monotherapie met lamotrigine gedurende het eerste zwangerschapstrimester (meer dan 8700) wijzen niet op een substantiële verhoging van het risico op majeure congenitale misvormingen, waaronder schisis. Uit studies met dieren is ontwikkelingstoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

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

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

Fysiologische veranderingen gedurende de zwangerschap kunnen van invloed zijn op de lamotriginespiegels en/of het therapeutisch effect. Er zijn meldingen geweest van daling van de lamotrigineplasmaspiegels tijdens de zwangerschap met een mogelijk risico op een verlies van aanvalscontrole. Na de geboorte kunnen de lamotriginespiegels snel stijgen met een risico op dosis-gerelateerde 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 volgens klinische respons. Bovendien dient na de geboorte gecontroleerd te worden op dosisgerelateerde bijwerkingen.

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

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

Vruchtbaarheid
Uit dierproeven is geen afwijking in de vruchtbaarheid door lamotrigine 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 Lambipol 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, uitzwaaien van het 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 Lambipol behandeld worden eerst na te gaan welk effect de behandeling op hen heeft voordat zij autorijden of machines bedienen.

4.8 Bijwerkingen

De bijwerkingen die zijn waargenomen in de indicaties epilepsie en bipolaire stoornis, zijn gebaseerd op de gegevens van gecontroleerde klinische studies en andere klinische ervaring en worden in de onderstaande tabel opgelijst. De frequentiecategorieën zijn afgeleid van gecontroleerde

klinische studies (epilepsie in monotherapie (aangeduid met †) en bipolaire stoornis (aangeduid met §)). Als er een verschil in frequentiecategorie is tussen de gegevens van klinische studies bij epilepsie en die bij bipolaire stoornis, wordt de hoogste frequentie getoond. Als er geen gegevens van gecontroleerde klinische studies voorhanden zijn, zijn de frequentiecategorieën afgeleid van andere klinische ervaring.

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

Systeem/ orgaanklassen	**Bijwerking**	**Frequentie**
Bloed- en lymfestelselaan-doeningen	Hematologische afwijkingen[1] waaronder neutropenie, leukopenie, anemie, trombocytopenie, pancytopenie, aplastische anemie, agranulocytose	Zeer zelden
	Hemofagocytaire lymfohistiocytose (zie rubriek 4.4)	Zeer zelden
	Lymfadenopathie[1], pseudolymfoom	Niet bekend
Immuunsysteemaan-doeningen	Overgevoeligheidssyndroom[2]	Zeer zelden
	Hypogammaglobulinemie	Niet bekend
Psychische stoornissen	Agressie, prikkelbaarheid	Vaak
	Verwardheid, hallucinaties, tics (motorische en/of fonetische tics)	Zeer zelden
	Nachtmerries	Niet bekend
Zenuwstelselaan-doeningen	Hoofdpijn†§	Zeer vaak
	Slaperigheid†§, duizeligheid†§, tremor†, insomnia†, agitatie§	Vaak
	Ataxie†	Soms
	Nystagmus†, aseptische meningitis (zie rubriek 4.4)	Zelden
	Onstabiel, bewegingsstoornissen, verergering van ziekte van Parkinson [3], extrapiramidale effecten, choreoathetose†, toegenomen aanvalfrequentie	Zeer zelden
Oogaandoeningen	Diplopie†, troebel zicht†	Soms
	Conjunctivitis	Zelden
Maagdarmstelselaan-doeningen	Nausea†, braken†, diarree†, droge mond§	Vaak
Lever- en galaandoeningen	Leverfalen, leverdysfunctie[4], gestegen leverfunctietests	Zeer zelden
Huid- en onderhuidaan-doeningen	Huiduitslag[5]†§	Zeer vaak
	Alopecia, fotosensitiviteitsreactie	Soms
	Erythema multiforme, Stevens-Johnson-syndroom§	Zelden
	Toxische epidermale necrolyse	Zeer zelden
	Geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)[2]	Zeer zelden
Skeletspierstelsel- en bindweefselaan-doeningen	Artralgie§	Vaak
	Lupusachtige reacties	Zeer zelden
Nier- en urinewegaandoeningen	Tubulo-interstitiële nefritis, tubulo-interstitiële nefritis en uveïtis-syndroom	Niet bekend
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen	Moeheid†, pijn§, rugpijn§	Vaak

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

[1]Hematologische afwijkingen en lymfadenopathie kunnen al dan niet geassocieerd zijn met de geneesmiddelenreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)/ overgevoeligheidssyndroom (zie rubriek 4.4 en Immuunsysteemaandoeningen).

[2]Huiduitslag is eveneens gemeld als onderdeel van dit syndroom, ook bekend als DRESS. Deze aandoening gaat gepaard met een scala aan systemische symptomen, waaronder koorts, lymfadenopathie, gezichtsoedeem, en bloed-, lever- en nierafwijkingen. Dit syndroom vertoont een uiteenlopende klinische ernst en kan in een zeldzaam geval leiden tot diffuse intravasculaire stolling 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 de behandeling met Lambipol worden stopgezet, als een andere oorzaak niet kan worden vastgesteld (zie rubriek 4.4).

[3]Deze effecten werden gemeld tijdens andere klinische ervaring. Er zijn meldingen dat lamotrigine parkinsonsymptomen kan verergeren bij patiënten met reeds bestaande ziekte van Parkinson, en geïsoleerde meldingen van extrapiramidale effecten en choreoathetose bij patiënten die deze onderliggende toestand niet hebben.

[4]Leverdisfunctie treedt meestal op samen met overgevoeligheidsreacties, maar er zijn geïsoleerde gevallen gemeld zonder duidelijke tekenen van overgevoeligheid.

[5]In klinische studies bij volwassenen trad huiduitslag op bij 8-12% van de patiënten die lamotrigine innamen en bij 5-6% van de patiënten die placebo innamen. Bij 2% van de patiënten leidde de huiduitslag tot het stopzetten van de behandeling met lamotrigine. De huiduitslag, met gewoonlijk een maculopapulair voorkomen, treedt doorgaans op binnen een periode van acht weken na het starten van de behandeling en verdwijnt bij het staken van Lambipol (zie rubriek 4.4).

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

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

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

Er zijn meldingen van verminderde minerale botdensiteit, osteopenie, osteoporose en fracturen bij patiënten die langdurig behandeld worden met lamotrigine. Het mechanisme waarlangs lamotrigine het botmetabolisme beïnvloedt, is niet bekend.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie
Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen en tekenen

Acute inname van doseringen van meer dan 10- tot 20-maal de maximale therapeutische dosering is gemeld met inbegrip van gevallen met dodelijke afloop. Een overdosering leidde tot symptomen zoals nystagmus, ataxie, verminderd bewustzijn, tonisch-klonische aanval en coma. Verbreding van het QRS-complex (intraventriculaire geleidingsstoornis) en verlenging van het QT-interval werden ook waargenomen na een overdosering. Een verbreding van het QRS-complex tot meer dan 100 msec kan gepaard gaan met ernstigere toxiciteit.

Behandeling

In geval van een overdosering dient de patiënt in het ziekenhuis te worden opgenomen en de juiste ondersteunende behandeling te krijgen. Behandeling gericht op het verminderen van de absorptie (actieve kool) moet worden toegepast indien geïndiceerd. Aanvullende behandeling moet ingesteld worden volgens de klinische toestand van de patiënt, rekening houdend met het potentiële effect op de cardiale geleiding (zie rubriek 4.4). Gebruik van een intraveneuze lipidenemulsie kan overwogen worden voor de behandeling van cardiotoxiciteit die onvoldoende reageert op natriumwaterstofcarbonaat. Er is geen ervaring met hemodialyse als behandeling van een overdosering. Bij zes vrijwilligers met nierfalen 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 categorie: 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 insulten). 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 uitzwaaien van het lichaam 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 uitzwaaien van het lichaam als de hartslag toenamen. Resultaten met lamotrigine in doseringen van 150 mg en 300 mg verschilden niet van placebo.

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

Klinische werkzaamheid en veiligheid

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

Klinisch onderzoek SCAB2003 was een multicenter, dubbelblinde, dubbeldummy, placebo- en lithiumgecontroleerde, gerandomiseerde evaluatie, met vaste doseringen, van de lange-termijn preventie van terugval en opnieuw optreden van depressie en/of manie bij patiënten met een type I bipolaire aandoening, die onlangs een depressie hadden doorgemaakt of die op dat moment een depressie doormaakten. Zodra de patiënten waren gestabiliseerd met lamotrigine in 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 elektroconvulsieve therapie (ECT) waren. Studie SCAB2006 had een vergelijkbare studieopzet 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 opgenomen die een type I bipolaire 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 een type I bipolaire aandoening

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

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

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

Pediatrische patiënten

Kinderen van 1 tot 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, stopzettingsstudie. Behandeling werd gestart bij 177 personen met een dosering volgens het schema van doseringsverhogingen 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 om de andere dag 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 bij sommige patiënten nodig. Achtendertig responders (> 40% vermindering in aanvalfrequentie) werden gerandomiseerd naar placebo of voortzetten van de behandeling met lamotrigine. Het aandeel personen waarbij de behandeling faalde was 84% (16/19 patiënten) in de placebogroep en 58% (11/19 patiënten) in de lamotriginegroep. 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 bij kinderen met een leeftijd van 1 maand tot 2 jaar was vergelijkbaar met dat van oudere kinderen behalve dat het klinisch significant verslechteren van de aanvallen (≥ 50%) meer werd gerapporteerd bij kinderen onder de 2 jaar (26%) ten opzichte van oudere kinderen (14%).

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

Preventie van stemmingsepisodes bij kinderen (10 tot 12 jaar) en adolescenten (13 tot 17 jaar)
Een multicentrische, placebogecontroleerde, dubbelblinde, gerandomiseerde stopzettingsstudie met parallelle groepen onderzocht de werkzaamheid en de veiligheid van lamotrigine IR als add-on-onderhoudstherapie om stemmingsepisoden tegen te gaan bij mannelijke en vrouwelijke kinderen en adolescenten (10 tot 17 jaar) bij wie een type I bipolaire stoornis was gediagnosticeerd en die in remissie waren of verbeterd van een bipolaire episode tijdens behandeling met lamotrigine in combinatie met een antipsychoticum of andere stemmingsstabiliserende geneesmiddelen. De resultaten van de primaire analyse van werkzaamheid (tijd tot optreden van een bipolair gebeuren) bereikten geen statistische significantie (p = 0,0717); werkzaamheid kon dus niet worden aangetoond. Bovendien wezen de resultaten betreffende de veiligheid op een toename van zelfmoordgedrag bij de patiënten die met lamotrigine werden behandeld: 5% (4 patiënten) in de lamotriginegroep en 0 in de placebogroep (zie rubriek 4.2).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

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

Distributie

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

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

Biotransformatie

Er is aangetoond dat de metabolisering van lamotrigine gebeurt door UDP-glucuronyltransferases.

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

Eliminatie

De schijnbare plasmaklaring bij gezonde personen is ongeveer 30 ml/min. Lamotrigineklaring vindt voornamelijk plaats door metabolisering gevolgd door eliminatie van geglucuronideerde metabolieten in de urine. Minder dan 10% wordt onveranderd uitgescheiden in de urine. Slechts ongeveer 2% van 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 het syndroom van Gilbert was de gemiddelde klaring verminderd met 32% vergeleken met de controlegroep, maar binnen het normale interval van de algemene populatie.

De halfwaardetijd van lamotrigine wordt in aanzienlijke mate beïnvloed door comedicatie; de gemiddelde halfwaardetijd wordt tot ongeveer 14 uur gereduceerd wanneer gelijktijdig glucuronideringsinducerende 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 waarde van ongeveer 7 uur wanneer tegelijkertijd enzyminducerende geneesmiddelen zoals carbamazepine en fenytoïne worden gegeven, oplopend tot een gemiddelde waarde van ongeveer 45 tot 50 uur wanneer toegediend met valproaat alleen (zie ook rubriek 4.2).

Kinderen 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 orale doses per kg lichaamsgewicht als kinderen ouder dan 2 jaar ontvingen. De gemiddelde halfwaardetijd werd geschat op 23 uur bij 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 enzyminducerende 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 bij kinderen van 2 tot 26 maanden was in het algemeen in hetzelfde bereik als die bij oudere kinderen, hoewel waarschijnlijk hogere C_{max} waarden gezien zullen worden bij 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.

Verminderde nierfunctie
Twaalf vrijwilligers met chronisch nierfalen en nog zes personen die hemodialyse ondergingen, 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 de hemodialyses) en 1,57 ml/min/kg (tijdens hemodialyse) vergeleken met 0,58 ml/min/kg bij gezonde vrijwilligers. De gemiddelde plasmahalfwaardetijden bedroegen 42,9 uur (chronisch nierfalen), 57,4 uur (tussen de 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).

Verminderde leverfunctie
Een farmacokinetisch onderzoek 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/kg 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 onderzoek naar de reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit bij knaagdieren en konijnen werden geen teratogene effecten maar wel verminderd foetaal gewicht en vertraagde skeletossificatie waargenomen bij blootstellingsniveaus onder of gelijk aan de verwachte klinische blootstelling. Omdat hogere blootstellingsniveaus bij dieren niet getest konden worden vanwege de toxiciteit voor de moeder, is het teratogene potentieel van lamotrigrine niet gekarakteriseerd boven de klinische blootstelling.

Bij ratten werd een verhoogde foetale en postnatale mortaliteit waargenomen wanneer lamotrigine laat in de dracht of in de vroeg-postnatale periode werd toegediend. Deze effecten werden waargenomen bij doseringen die lager waren dan de verwachte klinische blootstelling.

Bij juveniele ratten werden een effect op leren volgens de Biel doolhoftest, een lichte vertraging in de balanopreputiale scheiding en vaginale doorgankelijkheid en een daling van de postnatale toename van het lichaamsgewicht bij F1 dieren waargenomen bij blootstellingsniveaus die lager waren dan de therapeutische blootstelling bij volwassen mensen, volgens lichaamsoppervlakte.

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 gepaard gaat met een verhoogd risico op congenitale misvormingen bij zowel dieren als mensen.

Lamotrigine veroorzaakte een dosisgerelateerde remming van de hERG-kanaal staartstroom in de niercellen van menselijke embryo's. De IC50 lag ongeveer negen maal boven de maximale therapeutische vrije concentratie.
Lamotrigine veroorzaakte geen QT-prolongatie bij dieren bij blootstelling aan ongeveer tweemaal de maximale therapeutische vrije concentratie. In een klinisch onderzoek was er geen klinisch significant effect van lamotrigine op het QT-interval bij gezonde volwassen vrijwilligers (zie rubriek 5.1).

Uit *in vitro* studies blijkt dat lamotrigine bij therapeutisch relevante concentraties antiaritmische activiteit van klasse IB vertoont. Consistent met andere antiaritmica van klasse IB remt het de kinetiek en sterke voltageafhankelijkheid van de snelle natriumkanalen van het menselijk hart. Bij therapeutische doseringen veroorzaakte lamotrigine in een grondige QT-studie geen vertraagde ventriculaire geleiding (verbreding van het QRS-complex) bij gezonde personen; bij patiënten met klinisch relevante structurele of functionele hartaandoeningen zou lamotrigine echter de ventriculaire geleiding kunnen vertragen (verbreding van het QRS-complex) en proaritmie kunnen induceren (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

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

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

25 mg kauw-/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking of kindveilige PVC/PVdC/aluminium/papier blisterverpakking.
Verpakkingen van 60 kauw-/dispergeerbare tabletten
Startverpakking van 42 kauw-/dispergeerbare tabletten.

50 mg kauw-/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking of kindveilige PVC/PVdC/aluminium/papier blisterverpakking.
Verpakkingen van 60, 100, 120 of 200 (2 x 100) kauw-/dispergeerbare tabletten.

100 mg kauw-/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking of kindveilige PVC/PVdC/aluminium/papier blisterverpakking.
Verpakking van 60, 100, 120 of 200 (2 x 100) kauw-/dispergeerbare tabletten.

200 mg kauw-/dispergeerbare tabletten:
PVC/PVdC/aluminium blisterverpakking of kindveilige PVC/PVdC/aluminium/papier blisterverpakking.
Verpakkingen van 60, 100, 120 of 200 (2 x 100) kauw-/dispergeerbare tabletten.

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

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten voor verwijdering.

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

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v.
Avenue Fleming, 20
B-1300 Wavre

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

- Lambipol 25 mg kauw-/dispergeerbare tabletten BE266077
- Lambipol 50 mg kauw-/dispergeerbare tabletten BE266095
- Lambipol 100 mg kauw-/dispergeerbare tabletten BE266122
- Lambipol 200 mg kauw-/dispergeerbare tabletten BE266156
- Lambipol 25 mg Starter-Pack kauw-/dispergeerbare tabletten BE266052

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 06/09/2004
Datum van laatste verlenging: 16/07/2010

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2025