Lamotrigin Hexal 100 mg-lösliche Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Tablette enthält 100 mg Lamotrigin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 1 Tablette enthält 38,9 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

Lamotrigin Hexal 25 mg – lösliche Tabletten: Weiße bis cremefarbene Tablette in quadratischer Form mit Gravur „L“ und „25“ auf der einen und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

Lamotrigin Hexal 50 mg – lösliche Tabletten: Weiße bis cremefarbene Tablette in quadratischer Form mit Gravur „L“ und „50“ auf der einen und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

Lamotrigin Hexal 100 mg – lösliche Tabletten: Weiße bis cremefarbene Tablette in quadratischer Form mit Gravur „L“ und „100“ auf der einen und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

Lamotrigin Hexal 200 mg – lösliche Tabletten: Weiße bis cremefarbene Tablette in quadratischer Form mit Gravur „L“ und „200“ auf der einen und glatter Oberfläche auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

- Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonischklonischer Anfälle
- Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamotrigin wird als Zusatztherapie gegeben, kann aber auch als initiales Antiepileptikum angewendet werden, um damit die Behandlung des Lennox-Gastaut-Syndroms zu beginnen.

Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren

- Zusatztherapie bei partiellen und generalisierten Anfällen einschließlich tonisch-klonischer Anfälle sowie bei Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom.
- Monotherapie typischer Absencen.

Bipolare Störung

Erwachsene ab 18 Jahren

- Prävention depressiver Episoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung und überwiegend depressiven Episoden (siehe Abschnitt 5.1).

Lamotrigin ist nicht für die Akuttherapie manischer oder depressiver Episoden indiziert.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Dosierung

Wiederaufnahme der Therapie

Der verschreibende Arzt sollte bei Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die Lamotrigin aus irgendeinem Grund abgesetzt haben, abwägen, ob eine schrittweise Steigerung bis zur Erhaltungsdosis erforderlich ist, da das Risiko eines schweren Hautausschlages mit hohen Anfangsdosen und einem Überschreiten der empfohlenen Dosissteigerung von Lamotrigin in Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 4.4). Je länger das Absetzen von Lamotrigin zurückliegt, desto eher sollte eine schrittweise Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden. Wenn der zeitliche Abstand seit dem Absetzen von Lamotrigin mehr als fünf Halbwertszeiten (siehe Abschnitt 5.2) beträgt, soll Lamotrigin generell gemäß dem entsprechenden Dosierungsschema bis zur Erhaltungsdosis schrittweise aufdosiert werden.

Es wird empfohlen, dass die Therapie mit Lamotrigin bei Patienten, die die vorangegangene Behandlung mit Lamotrigin aufgrund eines Hautausschlages abgebrochen haben, nicht wieder aufgenommen wird, es sei denn, dass der mögliche Nutzen die Risiken klar überwiegt.

Epilepsie

Die empfohlene Dosissteigerung und die Erhaltungsdosen für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren (Tabelle 1) sowie für Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren (Tabelle 2) sind im Folgenden angegeben.

Die für den Behandlungsbeginn und für die anschließende Dosissteigerung empfohlenen Dosen sollten wegen des Risikos von Hautausschlägen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Begleitmedikation mit Antiepileptika abgesetzt wird oder andere Antiepileptika/Arzneimittel den Lamotrigin-haltigen Behandlungsschemata hinzugefügt werden, sollte berücksichtigt werden, welche Auswirkungen dies möglicherweise auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin hat (siehe Abschnitt 4.5).

Tabelle 1: Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren – empfohlenes Behandlungsschema bei Epilepsie

Behandlungsschema	***Wochen 1 + 2***	***Wochen 3 + 4***	***Übliche Erhaltungsdosis***
Monotherapie:	25 mg/Tag (einmal täglich)	50 mg/Tag (einmal täglich)	100 - 200 mg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen).

			Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 50 - 100 mg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist. Bei einigen Patienten waren 500 mg/Tag erforderlich, um das gewünschte Ansprechen zu erreichen.
Zusatztherapie MIT Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte mit Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation angewendet werden.	12,5 mg/Tag (25 mg jeden 2. Tag)	25 mg/Tag (einmal täglich)	100 - 200 mg/ Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 25−50 mg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist.
Zusatztherapie ohne Valproat und mit Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte ohne Valproat angewendet werden, aber mit: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir /Ritonavir	50 mg/Tag (einmal täglich)	100 mg / Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	200 - 400 mg/ Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 100 mg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist. Bei einigen Patienten waren 700 mg/Tag erforderlich, um das gewünschte Ansprechen zu erreichen.
Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	25 mg/Tag (einmal täglich)	50 mg/Tag (einmal täglich)	100 - 200 mg/ Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 50−100 mg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist.
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird.			

Tabelle 2: Kinder und Jugendliche von 2 bis 12 Jahren – empfohlenes Behandlungsschema bei Epilepsie (Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht/Tag)

Behandlungsschema	***Wochen 1 + 2***	***Wochen 3 + 4***	***Übliche Erhaltungsdosis***
Monotherapie typischer Absencen:	0,3 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	0,6 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	1 – 15 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen) Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 0,6

			mg/kg/Tag erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist mit einer maximalen Erhaltungsdosis von 200 mg/Tag.
Zusatztherapie MIT Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte mit Valproat unabhängig von jeglicher weiterer Begleitmedikation angewendet werden.	0,15 mg/ kg/Tag* (einmal täglich)	0,3 mg/ kg/Tag* (einmal täglich)	1 – 5 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 0,3 mg/kg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist, wobei die maximale Erhaltungsdosis 200 mg/Tag beträgt.
Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte ohne Valproat angewendet werden, aber mit: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir / Ritonavir	0,6 mg/kg/ Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	1,2 mg/kg/ Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	5 – 15 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 1,2 mg/kg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist, wobei die maximale Erhaltungsdosis 400 mg/Tag beträgt.
Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema sollte mit anderen Arzneimitteln angewendet werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	0,3 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	0,6 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	1 – 10 mg/kg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Zum Erreichen der Erhaltungsdosis können die Dosen alle ein bis zwei Wochen um maximal 0,6 mg/kg erhöht werden, bis ein optimales Ansprechen erzielt ist, wobei die maximale Erhaltungsdosis 200 mg/Tag beträgt.
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird. * Für Dosierungen, die mit Lamotrigin Hexal 25 mg nicht erreicht werden können, stehen andere Lamotrigin Wirkstärken zur Verfügung.			

Um die Aufrechterhaltung einer therapeutischen Dosis zu gewährleisten, muss das Gewicht des Kindes überwacht und die Dosis bei einer Gewichtsänderung gegebenenfalls angepasst werden. Es ist davon auszugehen, dass bei Kindern im Alter von 2 bis 6 Jahren eine Erhaltungsdosis erforderlich ist, die sich am oberen Ende des empfohlenen Dosisbereichs befindet.

Wenn mit der Zusatztherapie die Epilepsie unter Kontrolle gebracht wurde, können die gleichzeitig verabreichten Antiepileptika möglicherweise abgesetzt und die Patienten mit der Lamotrigin Monotherapie weiterbehandelt werden.

Es ist zu beachten, dass es mit den derzeit verfügbaren Wirkstärken von Lamotrigin nicht möglich ist, die Lamotrigin-Therapie bei pädiatrischen Patienten, die weniger als 17 kg wiegen, mit den empfohlenen Dosierungsrichtlinien genau einzuleiten.

Kinder unter 2 Jahren

Zur Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin als Zusatztherapie partieller Anfälle bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 4.4). Von Kindern unter 1 Monat gibt es keine Daten. Deshalb wird Lamotrigin nicht für die Anwendung bei Kindern unter 2 Jahren empfohlen. Falls trotzdem aufgrund klinischer Notwendigkeit eine Entscheidung für eine Behandlung getroffen wird, sind die Abschnitte 4.4, 5.1 und 5.2 zu beachten.

Bipolare Störung

Die empfohlene Dosissteigerung sowie die Erhaltungsdosen für Erwachsene ab 18 Jahren sind in den fol-

genden Tabellen angegeben. Das Übergangsbehandlungsschema umfasst die Steigerung der Dosis von Lamotrigin bis zu einer stabilisierenden Erhaltungsdosis über sechs Wochen (Tabelle 3). Danach können andere psychotrope Arzneimittel und/oder Antiepileptika abgesetzt werden, falls klinisch indiziert (Tabelle 4). Die Dosisanpassungen nach Zugabe anderer psychotroper Arzneimittel und/oder von Antiepileptika sind ebenfalls im Folgenden angeführt (Tabelle 5). Die für den Behandlungsbeginn und für die anschließende Dosissteigerung empfohlenen Dosen sollten wegen des Risikos von Hautausschlägen nicht überschritten werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 3: Erwachsene ab 18 Jahren – empfohlene Dosissteigerung bis zur stabilisierenden Gesamterhaltungsdosis pro Tag bei der Behandlung der bipolaren Störung

Behandlungsschema	***Wochen 1 + 2***	***Wochen 3 + 4***	***Woche 5***	***Stabilisierende Zieldosis (Woche 6)****
Monotherapie mit Lamotrigin oder Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema sollte mit anderen Arzneimitteln ange- wendet werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	25 mg/Tag (einmal täglich)	50 mg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	100 mg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	200 mg/Tag – übliche Zieldosis für ein optimales Ansprechen (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). In klinischen Studien wurdenDosen im Bereich von 100-400 mg/Tag angewendet.
Zusatztherapie MIT Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema sollte mit Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation angewendet werden.	12,5 mg/Tag (25 mg jeden zweiten Tag)	25 mg/Tag (einmal täglich)	50 mg/Tag (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	100 mg/Tag – übliche Zieldosis für ein optimales Ansprechen (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). In Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen kann eine Maximaldosis von 200 mg/Tag angewendet werden.
Zusatztherapie ohne Valproat und mit Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema sollte ohne Valproat angewendet werden, aber mit: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	50 mg/Tag (einmal täglich)	100 mg/Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	200 mg/Tag (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	300 mg/Tag in Woche 6, die, falls erforderlich, in Woche 7 auf die übliche Zieldosis von 400 mg/Tag erhöht werden kann, um ein optimales Ansprechen zu erreichen (aufgeteilt in zwei Einzeldosen).
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird. * Die stabilisierende Zieldosis ist abhängig vom klinischen Ansprechen.				

Tabelle 4: Erwachsene ab 18 Jahren – stabilisierende Gesamterhaltungsdosis pro Tag nach Absetzen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel bei der Behandlung der bipolaren Störung

Sobald die tägliche stabilisierende Zielerhaltungsdosis erreicht wurde, können andere Arzneimittel wie folgt abgesetzt werden:

Behandlungsschema	***Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor dem Absetzen)***	***Woche 1 (beginnend mit dem Absetzen)***	***Woche 2***	***Ab Woche 3 ****
Absetzen von Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), ***in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:***				
Bei Absetzen von Valproat wird die stabilisierende Dosis verdoppelt, jedoch um nicht mehr als 100	100 mg/ Tag	200 mg/ Tag	Erhaltung dieser Dosis 200 mg/Tag) (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	
	200 mg/ Tag	300 mg/ Tag	400 mg/ Tag	Erhaltung

mg/ Woche.				dieser Dosis (400 mg/ Tag)
Absetzen von Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5), ***in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:***				
Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn die folgenden Arzneimittel abgesetzt werden: Phenytoin CarbamazepinPhenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir /Ritonavir	400 mg/ Tag 300 mg/ Tag 200 mg/ Tag	400 mg/ Tag 300 mg/ Tag 200 mg/ Tag	300 mg/ Tag 225 mg/ Tag 150 mg/ Tag	200 mg/ Tag 150 mg/ Tag 100 mg/ Tag
Absetzen von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn andere Arzneimittel abgesetzt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200 mg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen) (Dosisbereich 100–400 mg/Tag)			
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), soll die Dosis des jeweiligen Arzneimittels beibehalten und die Lamotrigindosis an die klinische Reaktion angepasst werden. * Die Dosis kann bei Bedarf auf 400 mg/Tag erhöht werden.				

Tabelle 5: Erwachsene ab 18 Jahren – Anpassung der täglichen Lamotrigin-Dosis nach Zugabe anderer Arzneimittel bei der Behandlung der bipolaren Störung

Zur Anpassung der täglichen Lamotrigin-Dosis nach Zugabe anderer Arzneimittel liegen keine klinischen Erfahrungen vor. Basierend auf Studien zu Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln können jedoch die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

Behandlungsschema	***Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor der Zugabe)***	***Woche 1 (beginnend mit der Zugabe)***	***Woche 2***	***Ab Woche 3***
Zugabe von Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), ***in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:***				
Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation hinzugefügt wird.	200 mg/ Tag 300 mg/ Tag 400 mg/ Tag	100 mg/ Tag 150 mg/ Tag 200 mg/ Tag	Erhaltung dieser Dosis (100 mg/Tag) Erhaltung dieser Dosis (150 mg/Tag) Erhaltung dieser Dosis (200 mg/Tag)	
Zugabe von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin induzieren, bei Patienten, die nicht Valproat einnehmen (siehe Abschnitt 4.5), ***in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:***				
Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn die folgenden Arzneimittel ohne Valproat hinzugefügt werden: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/ Ritonavir	200 mg/ Tag 150 mg/ Tag 100 mg/ Tag	200 mg/ Tag 150 mg/ Tag 100 mg/ Tag	300 mg/ Tag 225 mg/ Tag 150 mg/ Tag	400 mg/ Tag 300 mg/ Tag 200 mg/ Tag
Zugabe von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5):				

Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn andere Arzneimittel hinzugefügt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200mg/Tag; Dosisbereich 100 bis 400 mg/Tag)
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), sollte das Behandlungsschema angewendet werden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird.	

Absetzen von Lamotrigin bei Patienten mit bipolarer Störung

In klinischen Studien trat nach abruptem Absetzen kein Anstieg der Häufigkeit, des Schweregrades oder der Art von Nebenwirkungen von Lamotrigin gegenüber Placebo auf. Daher können Patienten Lamotrigin ohne schrittweise Reduktion der Dosis absetzen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Lamotrigin wird aufgrund des Fehlens von Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Lamotrigin bei speziellen Patientengruppen

Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen:

Die gleichzeitige Anwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol/Levonorgestrel (30 µg/150 µg) mit Lamotrigin erhöht die Clearance von Lamotrigin um ca. das Zweifache, was zu einer Abnahme der Lamotriginspiegel führt. Nach der Aufdosierung können daher höhere Erhaltungsdosen (bis zum Zweifachen) erforderlich sein, um ein maximales therapeutisches Ansprechen zu erzielen. Während der pillenfreien Woche wurde eine zweifache Zunahme der Lamotriginspiegel beobachtet.

Dosisabhängige Nebenwirkungen können nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollte die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl erwogen werden (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Beginn der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen

Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen bis auf das Zweifache erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es wird empfohlen, ab dem Beginn der Einnahme des hormonellen Kontrazeptivums die Lamotrigin-Dosis jede Woche je nach dem individuellen klinischen Ansprechen um 50 bis 100 mg/Tag zu erhöhen.

Die Dosissteigerungen sollten dieses Maß nicht übersteigen, es sei denn, das klinische Ansprechen verlangt größere Steigerungen. Messungen der Serumkonzentrationen von Lamotrigin vor und nach Beginn der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva können als Bestätigung für die Aufrechterhaltung der Ausgangskonzentration von Lamotrigin in Betracht gezogen werden. Falls erforderlich, sollte die Dosis angepasst werden. Bei Frauen, die ein hormonelles Kontrazeptivum nehmen, bei dem eine Woche aus einer inaktiven Behandlung besteht ("pillenfreie Woche"), sollte die Überwachung der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus' erfolgen. Deshalb sollte die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl erwogen werden (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und KEINE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen

Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen um bis zu 50% reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es wird empfohlen, die tägliche Dosis von Lamotrigin schrittweise jede Woche um 50 – 100 mg (wobei pro Woche 25% der gesamten Tagesdosis nicht überschritten werden sollten) über einen Zeitraum von 3 Wochen zu reduzieren, sofern das klinische Ansprechen nichts anderes erfordert. Messungen der Serumkonzentrationen von Lamotrigin vor und nach Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva können als Bestätigung für die Aufrechterhaltung der Ausgangskonzentration von Lamotrigin in Betracht gezogen werden. Bei Frauen, die die Anwendung eines hormonellen Kontrazeptivums beenden möchten, bei dem eine Woche des Zyklus' aus einer inaktiven Behandlung besteht ("pillenfreie Woche"), sollte die Überwachung der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus' erfolgen. Blutproben zur Beurteilung der Lamotriginspiegel nach dauerhafter Beendigung der Anwendung des hormonellen Kontrazeptivums sollten nicht in der ersten Woche nach Absetzen der Pille entnommen werden.

Beginn der Behandlung mit Lamotrigin bei Patientinnen, die bereits hormonelle Kontrazeptiva anwenden

Die Dosissteigerung sollte entsprechend den in den Tabellen angegebenen üblichen Dosierungsempfehlungen erfolgen.

Beginn und Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen

Eine Anpassung der empfohlenen Erhaltungsdosis von Lamotrigin ist möglicherweise nicht erforderlich.

Anwendung gemeinsam mit Atazanavir/Ritonavir

Wenn Lamotrigin zu einer bestehenden Atazanvir/Ritonavir Behandlung gegeben wird, sollte keine Änderung bei der Aufdosierung von Lamotrigin notwendig sein.

Bei Patienten, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen, könnte eine höhere Lamotrigindosis notwendig sein, wenn Atazanavir/Ritonavir hinzugefügt wird. Bei Abbrechen der Atazanavir/Ritonavir Therapie sollte die Lamotrigin Dosis wieder entsprechend reduziert werden. Um festzustellen ob die Lamotrigindosis angepasst werden muss, sollen die Plasmaspiegel von Lamotrigin vor dem Zufügen bzw. Absetzen von Atazanavir/Ritonavir und über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Zufügen bzw. Absetzen von Atazanavir/Ritonavir kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Anwendung gemeinsam mit Lopinavir/Ritonavir

Wenn Lamotrigin zu einer bestehenden Lopinavir/Ritonavir Behandlung gegeben wird sollte keine Änderung bei der Aufdosierung von Lamotrigin notwendig sein.

Bei Patienten die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin und keine Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen, könnte eine höhere Lamotrigindosis notwendig sein, wenn Lopinavir/Ritonavir hinzugefügt wird. Bei Abbrechen der Lopinavir/Ritonavir Therapie sollte die Lamotrigin Dosis wieder entsprechend reduziert werden. Um festzustellen ob die Lamotrigindosis angepasst werden muss, sollen die Plasmaspiegel von Lamotrigin vor dem Zufügen bzw. Absetzen von Lopinavir /Ritonavir und über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Zufügen bzw. Absetzen von Atazanavir/Ritonavir kontrolliert werden (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten (über 65 Jahre)

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die Pharmakokinetik von Lamotrigin in dieser Altersgruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der einer Population jüngerer Erwachsener (siehe Abschnitt 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Verabreichung von Lamotrigin an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollte mit Vorsicht erfolgen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz sollten die Anfangsdosen von Lamotrigin auf den gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln basieren. Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion kann bereits eine reduzierte Erhaltungsdosis wirksam sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion

Generell sollten die Initial-, Steigerungs- und Erhaltungsdosen bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad B) um ca. 50% und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad C) um ca. 75% reduziert werden. Die Steigerungs- und die Erhaltungsdosen sollten dem klinischen Ansprechen angepasst werden (siehe Abschnitt 5.2).

Art der Anwendung

Lamotrigin lösliche Tabletten können entweder gekaut, in wenig Wasser (mindestens so viel, dass die ganze Tablette bedeckt ist) aufgelöst oder im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden.

Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin (z. B. für die Behandlung von Kindern mit Epilepsie oder von Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion) nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, soll die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, verabreicht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautausschläge

Es liegen Berichte über unerwünschte Hautreaktionen vor, die im Allgemeinen innerhalb der ersten acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lamotrigin auftraten. Die Mehrzahl der Hautausschläge ist leicht und selbstlimitierend, jedoch wurden auch schwere Hautausschläge berichtet, die eine stationäre Behandlung und das Absetzen von Lamotrigin erforderlich machten.

Dazu gehörten potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und das Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS [Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms]) (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Erwachsenen, die an Studien teilnahmen, in denen die derzeitigen Dosierungsempfehlungen für Lamotrigin befolgt wurden, betrug die Inzidenz schwerer Hautausschläge etwa 1 von 500 Patienten mit Epilepsie. Ungefähr die Hälfte dieser Fälle wurde als Stevens-Johnson-Syndrom berichtet (1 von 1000 Patienten). In klinischen Studien mit Patienten mit bipolarer Störung lag die Inzidenz schwerer Hautausschläge bei etwa 1 von 1000.

Das Risiko schwerer Hautausschläge ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen. Bisher vorliegende Daten aus einer Reihe von Studien lassen bei epileptischen Kindern auf eine Inzidenz stationär zu behandelnder Hautausschläge von 1 von 300 bis 1 von 100 schließen.

Bei Kindern kann das erstmalige Auftreten eines Hautausschlages fälschlicherweise für eine Infektion gehalten werden. Es sollte bei Kindern, die während der ersten acht Behandlungswochen Anzeichen eines Hautausschlages und Fieber entwickeln, die Möglichkeit einer Reaktion auf die Therapie mit Lamotrigin in Betracht gezogen werden.

Außerdem scheint das Risiko eines Hautausschlages generell in engem Zusammenhang zu stehen mit:

- hohen Anfangsdosen von Lamotrigin und einem Überschreiten der empfohlenen schrittweisen Dosissteigerung (siehe Abschnitt 4.2)
- der gleichzeitigen Anwendung von Valproat (siehe Abschnitt 4.2).

Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten geboten, die in ihrer Vorgeschichte bereits eine Allergie oder einen Hautausschlag auf andere Antiepileptika entwickelt haben, da die Häufigkeit von nicht schwerwiegenden Hautausschlägen unter der Behandlung mit Lamotrigin bei diesen Patienten ungefähr dreimal höher war als bei Patienten ohne eine solche Anamnese.

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), die einen Hautausschlag entwickeln, sollten umgehend untersucht und Lamotrigin sollte sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Hautausschlag steht eindeutig nicht mit der Lamotrigintherapie in Zusammenhang. Es wird empfohlen, die Therapie mit Lamotrigin bei Patienten, die Lamotrigin aufgrund eines in Zusammenhang mit der vorangegangenen Behandlung aufgetretenen Hautausschlages abgesetzt haben, nicht erneut zu beginnen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko. Wenn der Patient ein Stevens-Johnson-Syndrom, eine toxische epidermale Nekrolyse oder ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) entwickelt hat, darf die Behandlung zu keinem Zeitpunkt wiederaufgenommen werden.

Hautausschläge wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödemen und abnormen Blut- und Leberwerten und aseptischer Meningitis (siehe Abschnitt 4.8). Das Syndrom zeigt ein breites Spektrum klinischer Ausprägung und kann in seltenen Fällen zu disseminierter intravaskulärer Gerinnung und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Fieber, Lymphadenopathie) ohne Anzeichen eines Hautausschlages auftreten können. Bei Auftreten derartiger Symptome sollte der Patient daher umgehend untersucht und Lamotrigin sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann.

In den meisten Fällen war die aseptische Meningitis nach Absetzen des Arzneimittels reversibel, trat aber in einigen Fällen nach Wiederaufnahme der Lamotrigintherapie erneut auf. Nach Re-Exposition kam es zu einer schnellen und häufig schwerwiegenderen Symptomrückkehr. Lamotrigin sollte daher bei Patienten die auf Grund einer mit Lamotrigin assoziierten Meningitis das Präparat abgesetzt haben, nicht wieder angewendet werden.

Klinische Verschlechterung und Suizidrisiko

Es gibt Berichte über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten (Suizidalität) bei Patienten, die mit antiepileptischen Arzneimitteln bei verschiedenen Indikationen behandelt wurden. Eine Meta-Analyse von placebokontrollierten klinischen Prüfungen mit anti-epileptischen Arzneimitteln zeigte ein erhöhtes Risiko suizidalen Verhaltens. Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und durch die vorhandenen Daten kann eine ähnliche Assoziation mit suizid-bezogenen Ereignissen bei Lamotrigin nicht ausgeschlossen werden.

Deshalb sollten Patienten auf Anzeichen von Suizidalität überwacht werden und eine entsprechende Behandlung sollte in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollten angewiesen werden medizinischen Rat zu suchen, wenn Anzeichen einer Suizidalität auftreten.

Patienten mit einer bipolaren Störung können eine Verschlechterung ihrer depressiven Symptome und/oder das Aufkommen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (Suizidalität) erfahren, unabhängig davon, ob sie Arzneimittel zur Behandlung der bipolaren Störung einschließlich Lamotrigin einnehmen oder nicht. Deshalb sollten Patienten, die Lamotrigin zur Behandlung einer bipolaren Störung erhalten, insbesondere zu Beginn einer Behandlung oder bei Dosisanpassungen engmaschig auf eine klinische Verschlechterung (einschließlich der Entwicklung neuer Symptome) und auf Suizidalität überwacht werden. Bei bestimmten Patienten, wie Patienten mit suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken in der Anamnese, jungen Erwachsenen und jenen, die vor Therapiebeginn in erheblichem Umfang Suizidgedanken (Suizidalität) gezeigt haben, kann das Risiko von Suizidgedanken oder -versuchen erhöht sein. Sie sollten daher während der Behandlung sorgfältig überwacht werden.

Bei Patienten, die eine klinische Verschlechterung (einschließlich des Auftretens neuer Symptome) und/oder das Aufkommen von Suizidgedanken oder suizidalem Verhalten zeigen, sollte ein Wechsel des Therapieregimes einschließlich der Möglichkeit eines Abbruchs der medikamentösen Behandlung in Betracht gezogen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn es sich um schwerwiegende, plötzlich auftretende oder bisher bei dem Patienten noch nicht vorhandene Symptome handelt.

Hormonelle Kontrazeptiva

Beeinflussung der Wirksamkeit von Lamotrigin durch hormonelle Kontrazeptiva

Die gleichzeitige Anwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol/Levonorgestrel (30 µg/150 µg) mit Lamotrigin erhöht die Clearance von Lamotrigin um ca. das Zweifache, was zu einer Abnahme der Lamotriginspiegel führt (siehe Abschnitt 4.5). Eine Abnahme der Lamotriginspiegel wurde mit dem Verlust der Anfallskontrolle in Zusammenhang gebracht. Nach der Aufdosierung werden daher in den meisten Fällen höhere Erhaltungsdosen (bis zum Zweifachen) erforderlich sein, um ein maximales therapeutisches Ansprechen zu erzielen. Wenn die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva beendet wird, kann sich die Clearance von Lamotrigin um die Hälfte reduzieren. Anstiege der Lamotriginkonzentrationen können mit dosisabhängigen Ne-

benwirkungen verbunden sein. Deshalb sollten die Patientinnen diesbezüglich überwacht werden.
Bei Frauen, die nicht bereits einen Induktor der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen und ein orales Kontrazeptivum anwenden, bei dem eine Woche des Zyklus' aus einer inaktiven Behandlung besteht (zum Beispiel "pillenfreie Woche"), kommt es während dieser Woche der inaktiven Behandlung zu graduellen vorübergehenden Anstiegen der Lamotriginspiegel. Diese Anstiege sind größer, wenn in den Tagen vor oder während der Woche der inaktiven Behandlung die Lamotrigindosis erhöht wird. Schwankungen der Lamotriginspiegel in dieser Größenordnung können mit Nebenwirkungen verbunden sein. Deshalb sollte die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl erwogen werden (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden).
Die Wechselwirkungen zwischen anderen oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapien und Lamotrigin wurden nicht untersucht, obgleich diese möglicherweise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin in ähnlicher Weise beeinflussen.

Beeinflussung der Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva durch Lamotrigin

Eine Wechselwirkungsstudie mit 16 gesunden Probandinnen hat gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Lamotrigin und einem hormonellen kontrazeptiven Kombinationspräparat (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) die Levonorgestrel-Clearance mäßig ansteigt und sich die FSH- und LH-Spiegel im Serum ändern (siehe Abschnitt 4.5). Der Einfluss dieser Änderungen auf die Ovulationsaktivität in den Ovarien ist nicht bekannt. Jedoch kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Änderungen bei einigen Patientinnen, die Hormonpräparate zusammen mit Lamotrigin einnehmen, zu einer Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit führen. Daher sollen Patientinnen angehalten werden, jede Veränderung ihrer Menstruation wie z.B. Zwischenblutungen umgehend zu berichten.

Dihydrofolatreduktase

Da Lamotrigin die Dihydrofolatreduktase geringfügig hemmt, besteht während der Langzeittherapie die Möglichkeit einer Beeinflussung des Folsäurestoffwechsels (siehe Abschnitt 4.6). Bei der langfristigen Gabe bis zu 1 Jahr induzierte Lamotrigin jedoch keine klinisch bedeutsamen Änderungen der Hämoglobinkonzentration, des mittleren Erythrozytenvolumens oder der Folsäurekonzentration im Serum oder in den Erythrozyten; gleiches gilt für die Folsäurekonzentration in den Erythrozyten nach Verabreichung von Lamotrigin über einen Zeitraum von bis zu 5 Jahren.

Niereninsuffizienz

In Einzeldosisstudien mit Probanden mit Niereninsuffizienz waren die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin nicht signifikant verändert. Trotzdem sollte die Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht erfolgen, da eine Anreicherung des Glucuronidmetaboliten erwartet wird.

Patienten, die andere Lamotrigin-haltige Präparate einnehmen

Lamotrigin sollte von Patienten, die bereits mit einem anderen Lamotrigin-haltigen Präparat behandelt werden, nicht ohne Rücksprache mit dem Arzt eingenommen werden.

Entwicklung von Kindern

Über die Wirkung von Lamotrigin auf Wachstum, sexuelle Reifung sowie kognitive, emotionale und verhaltensbezogene Entwicklung bei Kindern liegen keine Daten vor.

Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit Epilepsie

Wie bei anderen Antiepileptika kann das plötzliche Absetzen von Lamotrigin Rebound-Anfälle hervorrufen. Daher sollte die Dosis von Lamotrigin schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen reduziert werden, es sei denn, dass Sicherheitserwägungen (z. B. Hautausschlag) einen plötzlichen Abbruch erforderlich machen.
Es gibt Berichte in der Literatur, wonach schwere Krampfanfälle einschließlich eines Status epilepticus zu Rhabdomyolyse, Multiorganversagen und disseminierter intravaskulärer Gerinnung mit gelegentlich tödlichem Ausgang führen können. Ähnliche Fälle sind in Zusammenhang mit der Anwendung von Lamotrigin aufgetreten.
Möglicherweise kann es zu einer klinisch signifikanten Verschlechterung der Anfallsfrequenz statt zu einer Besserung kommen. Bei Patienten mit mehr als einer Anfallsart ist der beobachtete Nutzen der Kontrolle einer Anfallsart gegen jede beobachtete Verschlechterung einer anderen Anfallsart abzuwägen.
Myoklonische Anfälle können durch Lamotrigin verstärkt werden.
Die vorliegenden Daten liefern Hinweise darauf, dass das Ansprechen in Kombination mit Enzyminduktoren geringer ist als in Kombination mit nicht enzyminduzierenden Antiepileptika. Der Grund ist unklar.
Bei Kindern, die Lamotrigin zur Behandlung typischer Absencen einnehmen, lässt sich die Wirksamkeit möglicherweise nicht bei allen Patienten aufrechterhalten.

Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit bipolarer Störung

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Eine Behandlung mit Antidepressiva ist bei Kindern und Jugendlichen mit einer depressiven Störung (Major Depression) und anderen psychiatrischen Erkrankungen mit einem erhöhten Risiko suizidaler Gedanken und suizidalen Verhaltens verbunden.

Fructoseintoleranz

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Patienten mit der seltenen erblichen Erkrankung Fructoseintoleranz dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.
UDP-Glucuronyltransferasen wurden als die Enzyme identifiziert, die für die Metabolisierung von Lamotrigin verantwortlich sind.
Es gibt keinen Beleg, dass Lamotrigin eine klinisch signifikante Induktion oder Hemmung der oxidativen, arzneimittelmetabolisierenden Enzyme in der Leber verursacht, und es ist unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen zwischen Lamotrigin und Arzneimitteln, die durch Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, auftreten. Lamotrigin kann zwar seinen eigenen Metabolismus induzieren, aber die Wirkung ist mäßig ausgeprägt und relevante klinische Folgen sind unwahrscheinlich.

Tabelle 6: Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Glucuronidierung von Lamotrigin

Arzneimittel, die die Glucuronidierung von Lamotrigin signifikant hemmen	Arzneimittel, die die Glucuronidierung von Lamotrigin signifikant induzieren	Arzneimittel, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren
Valproat	Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir Ethinyloestradiol/ Levonorgestrel Kombinationen** Atazanavir/Ritonavir*	Oxcarbazepin Felbamat Gabapentin Levetiracetam Pregabalin Topiramat Zonisamid Lithium Bupropion Olanzapin Aripiprazol

* Für Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2

** Andere orale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien wurden nicht untersucht, obgleich sie möglicherweise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin in ähnlicher Weise beeinflussen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

Valproat, das die Glucuronidierung von Lamotrigin hemmt, vermindert die Metabolisierung von Lamotrigin und erhöht die mittlere Halbwertszeit von Lamotrigin um annähernd das Zweifache. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproat behandelt werden, sollte das entsprechende Behandlungsschema angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bestimmte Antiepileptika (wie zum Beispiel Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon) induzieren die arzneimittelmetabolisierenden Leberenzyme und die Glucuronidierung von Lamotrigin und beschleunigen so den Abbau von Lamotrigin. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon behandelt werden, sollte das entsprechende Behandlungsschema angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
Bei Patienten, die nach der Einleitung der Lamotrigintherapie zusätzlich Carbamazepin einnahmen, wurde über zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Ataxie, Diplopie, Verschwommensehen und Übelkeit berichtet. Diese Ereignisse gehen im Allgemeinen nach Reduktion der Carbamazepin-Dosis wieder zurück. Eine ähnliche Wirkung wurde während einer Studie mit Lamotrigin und Oxcarbazepin bei gesunden erwachsenen Probanden beobachtet, aber der Effekt einer Dosisreduktion wurde nicht untersucht.
Es gibt in der Literatur Berichte über einen erniedrigten Lamotrigin-Spiegel, wenn Lamotrigin zusammen mit Oxcarbazepin angewendet wurde. Allerdings veränderte Oxcarbazepin in einer prospektiven Studie mit gesunden erwachsenen Probanden, die 200 mg Lamotrigin und 1200 mg Oxcarbazepin anwendeten, nicht den Metabolismus von Lamotrigin und umgekehrt veränderte Lamotrigin nicht den Metabolismus von Oxcarbazepin. Deshalb sollte bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Oxcarbazepin erhalten, das Behandlungsschema wie für eine Lamotrigin Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
In einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden schien Felbamat (1200 mg zweimal täglich) bei gleichzeitiger Gabe mit Lamotrigin (100 mg zweimal täglich für 10 Tage) keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Metabolismus von Lamotrigin auszuüben.
Auf Basis einer retrospektiven Analyse der Plasmaspiegel von Patienten, die Lamotrigin mit und ohne Gabapentin erhielten, scheint Gabapentin die apparente Clearance von Lamotrigin nicht zu verändern.
Potenzielle Wechselwirkungen zwischen Levetiracetam und Lamotrigin wurden durch Beurteilung der Serumkonzentrationen beider Substanzen in placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Daten weisen darauf hin, dass Lamotrigin nicht die Pharmakokinetik von Levetiracetam und Levetiracetam nicht die Pharmakokinetik von Lamotrigin beeinflusst.
Die Steady-state-Talspiegel von Lamotrigin wurden durch die gleichzeitige Gabe von Pregabalin (200 mg dreimal täglich) nicht beeinflusst. Zwischen Lamotrigin und Pregabalin bestehen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Topiramat änderte die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin nicht. Die Verabreichung von Lamotrigin führte zu einem Anstieg der Topiramatkonzentrationen von 15%.
In einer Studie mit Epilepsiepatienten hatte die gleichzeitige Gabe von Zonisamid (200 bis 400 mg/Tag) und Lamotrigin (150 bis 500 mg/Tag) für 35 Tage keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin.
Obgleich Änderungen der Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika durch Lamotrigin beschrieben wurden, konnte in kontrollierten Studien kein Einfluss von Lamotrigin auf die Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika festgestellt werden. Ergebnisse entsprechender In-vitro-Untersuchungen zeigen, dass Lamotrigin andere Antiepileptika nicht aus ihren Proteinbindungsstellen verdrängt.

Wechselwirkungen mit anderen psychoaktiven Arzneimitteln

Bei 20 gesunden Probanden, die 6 Tage lang 100 mg/Tag Lamotrigin und zweimal täglich 2 g wasserfreies Lithiumgluconat erhielten, zeigte sich keine Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium.
Multiple orale Dosen von Bupropion hatten bei 12 Probanden keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Lamotrigin und führten lediglich zu einem leichten Anstieg der AUC von Lamotriginglucuronid.
In einer Studie mit gesunden Erwachsenen reduzierten 15 mg Olanzepin die AUC und C_{max} von Lamotrigin um durchschnittlich 24% bzw. 20%. Eine Veränderung dieser Größenordnung wird allgemein als nicht klinisch relevant erachtet. 200 mg Lamotrigin veränderten nicht die Pharmakokinetik von Olanzepin.
Multiple orale Dosen von 400 mg Lamotrigin pro Tag hatten bei 14 gesunden erwachsenen Probanden keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 2 mg Risperidon. Nach der gleichzeitigen Gabe von 2 mg Risperidon und Lamotrigin berichteten 12 der 14 Probanden Somnolenz im Vergleich zu 1 von 20 Probanden, wenn Risperidon allein verabreicht wurde, und zu keinem, wenn Lamotrigin allein verabreicht wurde.
In einer Studie mit 18 erwachsenen Patienten mit bipolar I Störung unter Lamotrigintherapie (100 – 400 mg/Tag), wurde die Dosis von Aripiprazol von 10 mg/Tag auf eine Zieldosis von 30 mg/Tag im Verlauf von 7 Tagen gesteigert und dann 7 Tage lang 1x täglich beibehalten. Eine durchschnittliche Verminderung der Cmax und AUC von Lamotrigin um 10% wurde beobachtet. Es wird nicht erwartet, dass ein Effekt dieser Größenordnung eine klinische Konsequenz hat.
In-vitro-Untersuchungen haben gezeigt, dass die Bildung des Hauptmetaboliten von Lamotrigin, des 2-N-Glucuronids, durch die gleichzeitige Inkubation mit Amitriptylin, Bupropion, Clonazepam, Haloperidol oder Lorazepam minimal gehemmt wird. Diese Untersuchungen lassen außerdem darauf schließen, dass der Metabolismus von Lamotrigin vermutlich nicht durch Clozapin, Fluoxetin, Phenelzin, Risperidon, Sertralin oder Trazodon beeinflusst wird. Darüber hinaus deutet eine Untersuchung des Metabolismus von Bufuralol, bei der humane Lebermikrosomenpräparate verwendet wurden, darauf hin, dass Lamotrigin die Clearance von Arzneimitteln, die hauptsächlich über das Enzym CYP2D6 metabolisiert werden, nicht vermindert.

Wechselwirkungen mit hormonellen Kontrazeptiva

Einfluss hormoneller Kontrazeptiva auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin

In einer Studie mit 16 Probandinnen führte die Gabe eines oralen kontrazeptiven Kombinationspräparates aus 30 µg Ethinylestradiol/150 µg Levonorgestrel zu einem ca. zweifachen Anstieg der oralen Clearance von Lamotrigin, wodurch die AUC und die C_{max} von Lamotrigin um durchschnittlich 52% bzw. 39% sanken. Die Serumkonzentrationen von Lamotrigin stiegen während der wirkstofffreien Behandlungswoche eines Zyklus (einschließlich der "pillenfreien Woche") wieder an und waren am Ende dieser Behandlungswoche durchschnittlich etwa zweifach höher als während der gemeinsamen Einnahme von Lamotrigin mit dem Kontrazeptivum (siehe Abschnitt 4.4). Allein auf Basis der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva dürften Anpassungen der in den Dosierungsrichtlinien für die Dosissteigerung empfohlenen Dosen nicht erforderlich sein, aber die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen erhöht oder verringert werden, wenn die Anwendung hormoneller Kontrazeptiva begonnen bzw. beendet wird (siehe Abschnitt 4.2).

Einfluss von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik hormoneller Kontrazeptiva

In einer Studie mit 16 Probandinnen hatte eine Steady-state-Dosis von 300 mg Lamotrigin keinen Einfluss auf die Ethinylestradiol-Komponente eines oralen Kombinationspräparates. Es wurde ein mäßiger Anstieg der oralen Clearance der Levonorgestrel-Komponente beobachtet, wodurch die AUC und die C_{max} von Levonorgestrel um durchschnittlich 19% bzw. 12% sanken. Die Messungen von FSH, LH und Estradiol im Serum während der Studie zeigten bei einigen Frauen einen teilweisen Verlust der Suppression der ovariellen Hormonaktivität, obwohl die Messung des Progesterons im Serum zeigte, dass es bei keiner der 16 Frauen zu einer hormonell bestätigten Ovulation kam. Der Einfluss des mäßigen Anstiegs der Clearance von Levonorgestrel und die Änderungen der Serumkonzentrationen von FSH und LH auf die ovulatorische Aktivität der Ovarien ist ungeklärt (siehe Abschnitt 4.4). Die Wirkungen anderer Dosen außer 300 mg Lamotrigin pro Tag wurden nicht untersucht, und es wurden keine Studien mit anderen Präparaten mit weiblichen Geschlechtshormonen durchgeführt.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln

In einer Studie mit 10 männlichen Probanden erhöhte Rifampicin die Clearance von Lamotrigin und verringerte die Halbwertszeit von Lamotrigin durch Induktion der Leberenzyme, die für die Glucuronidierung verantwortlich sind. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Rifampicin behandelt werden, sollte das entsprechende

Behandlungsschema angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
In einer Studie mit gesunden Probanden senkte Lopinavir Ritonavir die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin um etwa die Hälfte, was wahrscheinlich auf die Induktion der Glucuronidierung zurückzuführen ist. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Lopinavir/Ritonavir behandelt werden, sollte das entsprechende Behandlungsschema angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).
In einer Studie mit gesunden Probanden reduzierte die Gabe von Atazanavir/Ritonavir (300 mg/100 mg) über 9 Tage die AUC und Cmax von Lamotrigin (Einzeldosis von 100 mg) um durchschnittlich 32% beziehungsweise 6%. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Atazanavir/Ritonavir behandelt werden, sollte die entsprechende Dosierungsempfehlung zur Anwendung kommen (siehe Abschnitt 4.2).
Daten aus in vitro Untersuchungen des Einflusses von Lamotrigin auf organische Transporter (OCT 2) zeigen, dass Lamotrigin, aber nicht der N(2)-Glucuronid-Metabolit, ein Inhibitor von OCT 2 in möglicherweise klinisch relevanten Konzentrationen ist. Diese Daten zeigen, dass Lamotrigin ein stärkerer in vitro Inhibitor von OCT 2 ist als Cimetidin mit IC50 Werten von jeweils 53,8 µM und 186 µM. Gleichzeitige Verabreichung von Lamotrigin mit renal ausgeschiedenen Arzneimitteln die Substrate von OCT 2 sind (z.B. Metformin, Gabapentin und Vareniclin) können zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Arzneimittel führen.
Die klinische Bedeutung wurde nicht genau definiert dessen ungeachtet sollte man bei Patienten die zusätzlich diese Arzneimittel nehmen, Vorsicht walten lassen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter sollte eine Beratung durch den Facharzt erfolgen. Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, sollte die Notwendigkeit einer antiepileptischen Therapie überdacht werden. Bei Frauen, die wegen ihrer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der antiepileptischen Therapie zu vermeiden, da dies zu Durchbruchsanfällen mit schwerwiegenden Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind führen kann.
Das Risiko von kongenitalen Fehlbildungen ist bei Nachkommen von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, im Vergleich mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung von ungefähr 3% um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Therapie mit mehreren Antiepileptika ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden. Deshalb sollte wann immer möglich eine Monotherapie durchgeführt werden.

Risiko im Zusammenhang mit Lamotrigin

Schwangerschaft

Postmarketing Daten aus einigen prospektiven Schwangerschaftsregistern dokumentieren Schwangerschaften und Neugeborene von über 2000 Frauen, welche im ersten Trimester der Schangerschaft eine Lamotrigin Monotherapie erhielten. Diese Daten zeigten keine Anzeichen für ein erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Missbildungen, jedoch ist die Datenlage immer noch zu dürftig um ein moderat erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen auszuschließen.
Tierexperimentelle Studien haben Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).
Wenn eine Lamotrigintherapie während der Schwangerschaft als notwendig erachtet wird, wird die niedrigstmögliche therapeutische Dosis empfohlen.
Lamotrigin hemmt geringfügig die Dihydrofolatreduktase und könnte daher theoretisch durch Senkung der Folsäurespiegel zu einem erhöhten Risiko einer embryofetalen Schädigung führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Planung einer Schwangerschaft und während der Frühschwangerschaft kann die Einnahme von Folsäure in Betracht gezogen werden.
Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können die Lamotriginspiegel und/oder die therapeutische Wirkung beeinflussen. Es gab Berichte über erniedrigte Lamotriginspiegel während der Schwangerschaft mit einem potenziellen Risiko des Verlusts der Anfallskontrolle. Nach der Entbindung können die Lamotriginspiegel rasch ansteigen mit dem Risiko dosisabhängiger Nebenwirkungen. Deshalb sollten die Serumkonzentrationen von Lamotrigin vor, während und nach der Schwangerschaft sowie kurz nach der Entbindung überwacht werden. Falls erforderlich, sollte die Dosis angepasst werden, um die Serumkonzentration von Lamotrigin auf der gleichen Höhe wie vor der Schwangerschaft zu halten, oder sie muss dem klinischen Ansprechen angepasst werden. Darüber hinaus ist auf dosisabhängige Nebenwirkungen nach der Entbindung zu achten.

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Lamotrigin in verschiedensten Konzentrationen in die Muttermilch übertritt und die Plasmakonzentration beim Säugling bis zu 50% des Wertes der Mutter erreichen kann. Daher können, bei manchen Säuglingen, die Serumkonzentrationen von Lamotrigin Werte erreichen, bei denen es zu pharmakologischen Wirkungen kommen kann. Bei einer kleinen Gruppe von Säuglingen, deren Lamotrigin Plasmaspiegel erhöht war, wurden keine schädlichen Nebenwirkungen beobachtet.
Der potenzielle Nutzen des Stillens sollte gegen das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling abgewogen werden. Sollte sich eine Frau während der Therapie mit Lamotrigin für das Stillen entscheiden, muss der Säugling auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

Tierexperimentelle Studien ergaben keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Lamotrigin (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Anwendung während der Trächtigkeit, Laktation oder der Legeperiode

Da Patienten auf alle antiepileptischen Therapien individuell unterschiedlich ansprechen, sollten sich Patienten, die zur Behandlung der Epilepsie Lamotrigin einnehmen, von ihrem Arzt zu dem spezifischen Thema der Verkehrstüchtigkeit und Epilepsie beraten lassen.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Zwei Studien an Probanden haben gezeigt, dass sich Lamotrigin hinsichtlich der Wirkung auf die visuomotorische Koordination/Feinmotorik, die Augenbewegungen, die Körperschwankungen und auf subjektive sedierende Wirkungen nicht von Placebo unterscheidet. In klinischen Studien mit Lamotrigin wurden Nebenwirkungen neurologischen Charakters wie Schwindel und Diplopie berichtet. Deshalb sollten Patienten darauf achten, wie die Lamotrigintherapie auf sie wirkt, bevor sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von Epilepsie und bipolarer Störung basieren auf verfügbaren Daten aus kontrollierten klinischen Studien und anderen klinischen Erfahrungen und sind in der untenstehenden Tabelle aufgelistet.

Die Häufigkeitskategorien sind aus kontrollierten klinischen Studien (Epilepsie Monotherapie (mit einem † gekennzeichnet) und bipolare Störung (mit einem § gekennzeichnet)) abgeleitet.

Wenn die Häufigkeitskategorie von Epilepsie und Bipolarer Störung unterschiedlich ist, wird die konservativste gezeigt. Wenn jedoch keine Daten aus kontrollierten, klinischen Studien verfügbar sind, werden die Häufigkeitskategorien auf Grund anderer klinischer Erfahrung festgelegt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10),
häufig (≥ 1/100 bis < 1/10),
gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100),
selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000),
sehr selten (< 1/10.000),
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklassen	***Nebenwirkung***	***Häufigkeit***
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Blutbildveränderungen[1] einschließlich Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose. Lymphadenopathie[1]	Sehr selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitssyndrom[2] (einschließlich Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem, abnormen Blut-und Leberwerten, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Multiorganversagen).	Sehr selten
Psychiatrische Erkrankungen	Aggressivität, Reizbarkeit Verwirrtheit, Halluzinationen,Tics	Häufig Sehr selten
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen†§ Somnolenz†§, Schwindel†§, Tremor†, Insomnie†, Agitiertheit§ Ataxie† Nystagmus†, aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.4) Standunsicherheit, Bewegungsstörungen, Verschlimmerung der Parkinson-Krankheit[3], extrapyramidale Nebenwirkungen, Choreoathetose†, Zunahme der Anfallsfrequenz	Sehr häufig Häufig Gelegentlich Selten Sehr selten
Augenerkrankungen	Diplopie†, Verschwommensehen† Konjunktivitis	Gelegentlich Selten
Erkrankungen des Gastrointestinal-	Übelkeit†, Erbrechen†, Diarrhö†,	Häufig

trakts	Mundtrockenheit §	
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen, Leberfunktionssstörungen[4], erhöhte Leberfunktionswerte	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag[5]§ Stevens-Johnson-Syndrom§. Toxische epidermale Nekrolyse Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)	Sehr häufig Selten Sehr selten Nicht bekannt
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie§ Lupus-ähnliche Reaktionen	Häufig Sehr selten
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit, Schmerzen§, Rückenschmerzen§	Häufig

Beschreibung der ausgewählten Nebenwirkungen

1 Blutbildveränderungen und Lymphadenopathie können sowohl in Verbindung mit einem Überempfindlichkeitssyndrom als auch allein auftreten (siehe Erkrankungen des Immunsystems**).

2 Hautausschläge wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und abnormen Blut- und Leberwerten (siehe Abschnitt 4.8). Das Syndrom zeigt ein breites Spektrum klinischer Ausprägung und kann in seltenen Fällen zu disseminierter intravaskulärer Gerinnung und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Fieber, Lymphadenopathie) ohne Anzeichen eines Hautausschlages auftreten können. Bei Auftreten derartiger Symptome sollte der Patient daher umgehend untersucht und Lamotrigin sofort abgesetzt werden, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann.

3 Diese Nebenwirkungen beruhen auf anderen klinischen Erfahrungen. Es liegen Berichte vor, dass Lamotrigin die Parkinson-Symptome bei Patienten mit vorbestehender Parkinson-Krankheit verschlimmern sowie in Einzelfällen auch bei Patienten ohne diese Grunderkrankung zu extrapyramidalen Wirkungen und Choreoathetose führen kann.

4 Leberfunktionsstörungen treten im Allgemeinen in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf, es wurden aber auch Einzelfälle ohne offenkundige Zeichen von Überempfindlichkeit berichtet.

5 In klinischen Studien mit Erwachsenen traten Hautausschläge bei bis zu 8-12 % der Patienten auf, die Lamotrigin einnahmen und bei 5-6 % der Patienten unter Placebo. Die Hautausschläge führten bei 2 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten zum Abbruch der Therapie. Die meist makulopapulären Hauterscheinungen treten in der Regel innerhalb der ersten acht Behandlungswochen auf und klingen nach Absetzen von Lamotrigin wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurden schwere, potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson- Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet. Auch wenn sich die Mehrzahl nach Absetzen der Lamotrigintherapie zurückbildet, bleiben bei einigen Patienten irreversible Narben zurück. Selten traten dabei Fälle mit tödlichem Ausgang auf (siehe Abschnitt 4.4).

Insgesamt scheint das Risiko eines Hautausschlages in engem Zusammenhang zu stehen mit:

– hohen Anfangsdosen von Lamotrigin und einem Überschreiten der empfohlenen Dosissteigerung (siehe Abschnitt 4.2)
– der gleichzeitigen Anwendung von Valproat (siehe Abschnitt 4.2).

Hautausschläge wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet (siehe Erkrankungen des Immunsystems[2]).

Es gibt Fallberichte über die Abnahme der Knochendichte, Osteopenie und Osteoporose und pathologische Frakturen bei Patienten, die Lamotrigin über eine lange Zeit angewendet haben. Der Mechanismus, über den Lamotrigin der Knochen-Metabolismus beeinflusst, ist nicht bekannt.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 Wien
Österreich
Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die akute Einnahme von Dosen, die mehr als das 10- bis 20fache der maximalen therapeutischen Dosis betrugen, wurde berichtet. Die Überdosierung führte zu Symptomen wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinsstörungen und Koma. QRS Ausweitung (intraventrikuläre Leitungsverzögerung) wurde ebenfalls bei Patienten mit Überdosierung beobachtet. Ausweitung der QRS Dauer auf mehr als 100 mSekunden kann mit einer schweren Toxizität verbunden sein.

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einer stationären Überwachung mit allgemein unterstützenden Maßnahmen zugeführt werden. Falls indiziert, sollte eine Behandlung zur Verringerung der Resorption (Aktivkohle) durchgeführt werden. Die weitere Behandlung erfolgt nach klinischen Erfordernissen. Zur Hämodialyse als Therapiemaßnahme bei Überdosierung liegen keine Erfahrungen vor. Bei 6 Probanden mit Niereninsuffizienz wurden 20 % des Lamotrigins während einer 4-stündigen Hämodialyse aus dem Körper entfernt (siehe Abschnitt 5.2).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: andere Antiepileptika,
ATC-Code: N03AX09.

Wirkmechanismus

Die Ergebnisse pharmakologischer Studien deuten darauf hin, dass Lamotrigin ein aktions- und spannungsabhängiger Blocker der spannungsgesteuerten Natriumkanäle ist. Es hemmt die anhaltenden repetitiven Entladungen der Neurone und die Freisetzung von Glutamat (der Neurotransmitter, der bei der Erzeugung epileptischer Anfälle eine Schlüsselrolle spielt). Diese Wirkungen tragen wahrscheinlich zu den antikonvulsiven Eigenschaften von Lamotrigin bei. Hingegen sind die Mechanismen, durch die Lamotrigin seine therapeutische Wirkung bei bipolaren Störungen entfaltet, noch nicht eindeutig geklärt. Wahrscheinlich ist die Interaktion mit den spannungsgesteuerten Natriumkanälen von Bedeutung.

Pharmakodynamische Wirkungen

In Studien zur Bewertung von Arzneimittelwirkungen auf das zentrale Nervensystem unterschieden sich die bei gesunden Probanden nach Gabe von 240 mg Lamotrigin erzielten Ergebnisse nicht von denen nach Verabreichung von Placebo, während 1000 mg Phenytoin und 10 mg Diazepam die visuomotorische Koordination/Feinmotorik und die Augenbewegungen signifikant beeinträchtigten, die Körperschwankungen verstärkten und zu subjektiven sedierenden Wirkungen führten.

In einer anderen Studie zeigten orale Einzeldosen von 600 mg Carbamazepin eine signifikante Beeinträchtigung der visuomotorischen Koordination/Feinmotorik und der Augenbewegungen sowie eine Zunahme von Körperschwankungen und der Herzfrequenz, während sich die Ergebnisse mit Lamotrigin in Dosen von 150 mg und 300 mg nicht von Placebo unterschieden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit bei Kindern im Alter von 1 bis 24 Monaten

Wirksamkeit und Sicherheit der Zusatztherapie partieller Anfälle bei Patienten im Alter von 1 bis 24 Monaten wurden in einer kleinen doppelblinden placebokontrollierten Entzugsstudie beurteilt. Die Therapie wurde bei 177 Probanden mit einem Dosistitrationsschema eingeleitet, dass dem von Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren ähnlich war. Da Lamotrigin 2 mg Tabletten die geringste verfügbare Wirkstärke sind, wurde das Standarddosierschema in einigen Fällen während der Titrationsphase angepasst (z.B. durch Gabe einer 2 mg Tablette jeden zweiten Tag, wenn die errechnete Dosis weniger als 2 mg betrug). Die Serumspiegel wurden am Ende der Woche 2 der Titrationsphase gemessen und die nachfolgende Dosis entweder reduziert oder nicht erhöht, wenn die Konzentration mehr als 0,41 µg/ml betrug, was der erwarteten Konzentration bei Erwachsenen zu diesem Zeitpunkt entspricht. Am Ende von Woche 2 waren bei einigen Patienten Dosisreduktionen von bis zu 90% erforderlich. 38 Responder (>40% Abnahme der Anfallsfrequenz) wurden randomisiert der Behandlung mit Placebo oder der weiteren Behandlung mit Lamotrigin zugeordnet. Der Anteil der Probanden mit Therapieversagen betrug in dem Placeboarm 84% (16/19 Probanden) und in dem Lamotriginarm 58% (11/19 Probanden). Der Unterschied war nicht statistisch signifikant: 26,3%, KI 95% – 2,6% <> 50,2%, p = 0,07.

Insgesamt erhielten 256 Probanden im Alter von 1 bis 24 Monaten Lamotrigin in einem Dosisbereich von 1 bis 15 mg/ kg/Tag für bis zu 72 Wochen. Das Sicherheitsprofil von Lamotrigin bei Kindern im Alter von 1 Monat bis 2 Jahren war jenem bei älteren Kindern ähnlich, außer dass eine klinisch signifikante Verschlechterung der Anfälle (≥50%) häufiger bei Kindern unter 2 Jahren (26%) als bei älteren Kindern (14%) berichtet wurde.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit beim Lennox-Gastaut-Syndrom

Es liegen keine Daten zur Monotherapie von Anfällen in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom vor.

Klinische Wirksamkeit bei der Prävention von Stimmungsepisoden bei Patienten mit bipolarer Störung

Die Wirksamkeit von Lamotrigin bei der Prävention von Stimmungsepisoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung wurde in zwei Studien beurteilt.
Bei der klinischen Studie SCAB2003 handelte es sich um eine multizentrische, doppelblinde, Doppel-Dummy-, placebo- und lithiumkontrollierte, randomisierte Fixdosis-Studie zur Beurteilung der Langzeitprävention von Rückfall und Rezidiv einer Depression und/oder Manie bei Patienten mit Bipolar-I-Störung, die kürzlich oder aktuell an einer typischen depressiven Episode litten. Nach Stabilisierung der Patienten mit Lamotrigin als Mono- oder Zusatztherapie wurden die Patienten randomisiert einer der fünf folgenden Behandlungsgruppen für maximal 76 Wochen (18 Monate) zugeordnet: Lamotrigin (50, 200, 400 mg/Tag), Lithium (Serumspiegel von 0,8 bis 1,1 mmol/l) oder Placebo. Der primäre Endpunkt war die "Zeit bis zur Intervention wegen einer Stimmungsepisode (TIME = Time to Intervention for a Mood Episode)", wobei die Interventionen aus zusätzlicher Pharmakotherapie oder elektrokonvulsiver Therapie (EKT) bestanden. Die Studie SCAB2006 hatte ein ähnliches Design wie die Studie SCAB2003, unterschied sich aber von der Studie SCAB2003 durch die Beurteilung einer flexiblen Dosierung von Lamotrigin (100 bis 400 mg/Tag) und durch den Einschluss von Patienten mit Bipolar-I-Störung, die kürzlich oder aktuell an einer manischen Episode litten. Die Ergebnisse sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Studien zur Untersuchung der Wirksamkeit von Lamotrigin bei der Prävention von Stimmungsepisoden bei Patienten mit Bipolar-I-Störung

Anteil der ereignisfreien Patienten nach Woche 76						
	Studie SCAB2003 Bipolar I			***Studie SCAB2006 Bipolar I***		
Einschlusskriterium	Typische depressive Episode			Typische manische Episode		
	Lamotrigin	Lithium	Placebo	Lamotrigin	Lithium	Placebo
Interventionsfrei	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-Wert Log-Rank-Test	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Depressionsfrei	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-Wert Log-Rank-Test	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Maniefrei	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-Wert Log-Rank-Test	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

In unterstützenden Analysen der Zeit bis zur ersten depressiven Episode und der Zeit bis zur ersten manischen/ hypomanischen oder gemischten Episode war die Zeit bis zur ersten depressiven Episode bei den mit Lamotrigin behandelten Patienten signifikant länger als bei den Patienten unter Placebo. Der Unterschied hinsichtlich der Zeit bis zu manischen/hypomanischen oder gemischten Episoden war jedoch nicht statistisch signifikant.
Die Wirksamkeit von Lamotrigin in Kombination mit Stimmungsstabilisierern wurde noch nicht ausreichend untersucht.

Studie zur Wirkung von Lamotrigin auf die kardiale Reizleitung

In einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden wurde die Wirkung wiederholter Dosen von Lamotrigin (bis zu 400 mg/Tag) auf die kardiale Reizleitung mit Hilfe von 12-Kanal-EKGs beurteilt. Im Vergleich mit Placebo ergab sich keine klinisch signifikante Wirkung von Lamotrigin auf das QTIntervall.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamotrigin wird schnell und vollständig aus dem Darm ohne signifikanten First-Pass-Effekt resorbiert. Maximale Plasmakonzentrationen treten ca. 2,5 Stunden nach Einnahme von Lamotrigin auf. Nach Mahlzeiten wird die maximale Plasmakonzentration geringfügig später erreicht, das Ausmaß der Resorption bleibt jedoch unverändert. Die maximalen Steady-state-Konzentrationen schwanken interindividuell beträchtlich, intraindividuell jedoch nur selten.

Verteilung

55% des Lamotrigins sind an Plasmaproteine gebunden. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass eine Verdrängung aus der Plasmaproteinbindung zu Toxizität führt.
Das Verteilungsvolumen beträgt 0,92 bis 1,22 l/kg.

Biotransformation

UDP-Glucuronyltransferasen wurden als die für den Metabolismus von Lamotrigin verantwortlichen Enzyme identifiziert.
Lamotrigin kann bis zu einem gewissen Ausmaß seinen eigenen Metabolismus dosisabhängig induzieren. Es gibt jedoch keine Hinweise, dass Lamotrigin die Pharmakokinetik von anderen Antiepileptika beeinflusst, und die Daten lassen darauf schließen, dass Wechselwirkungen zwischen Lamotrigin und Arzneimitteln, die über Cytochrom-P450-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich sind.

Elimination

Die scheinbare Clearance bei gesunden Probanden beträgt etwa 30 ml/min. Die Clearance von Lamotrigin erfolgt hauptsächlich metabolisch mit anschließender Ausscheidung der glucuronidierten Metaboliten im Urin. Weniger als 10% werden unverändert mit dem Urin und nur 2% von Lamotrigin und seinen Metaboliten in den Fäzes ausgeschieden.

Clearance und Halbwertszeit sind unabhängig von der Dosis. Die scheinbare Plasmahalbwertszeit wird bei gesunden Erwachsenen auf ungefähr 33 Stunden (Bereich 14 bis 103 Stunden) geschätzt. In einer Studie mit Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom war die mittlere, scheinbare Clearance im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe um 32% reduziert, jedoch lagen die Werte in dem Bereich, der für die Allgemeinbevölkerung ermittelt wurde.
Die Halbwertszeit von Lamotrigin wird durch eine Begleitmedikation erheblich beeinflusst. Bei Komedikation mit Induktoren der Glucuronidierung wie Carbamazepin und Phenytoin sinkt die mittlere Halbwertszeit auf etwa 14 Stunden und bei Komedikation mit Valproat steigt sie auf im Mittel ca. 70 Stunden an (siehe Abschnitt 4.2).

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik verläuft bis zu 450 mg, der höchsten untersuchten Einzeldosis, linear.

Spezielle Patientenpopulationen

Kinder

Die Clearance bezogen auf das Körpergewicht ist bei Kindern höher als bei Erwachsenen, wobei Kinder unter 5 Jahren die höchsten Werte haben. Die Halbwertszeit von Lamotrigin ist generell bei Kindern kürzer als bei Erwachsenen und beträgt im Mittel etwa 7 Stunden, wenn Lamotrigin gleichzeitig mit enzyminduzierenden Arzneimitteln wie Carbamazepin und Phenytoin verabreicht wird. Bei alleiniger Komedikation mit Valproat steigt sie auf mittlere Werte von 4 bis 50 Stunden an (siehe Abschnitt 4.2).

Kleinkinder im Alter von 2 bis 26 Monaten

Bei 143 pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 26 Monaten und einem Körpergewicht von 3 bis 16 kg, die ähnliche orale Dosen pro kg Körpergewicht erhielten wie Kinder über 2 Jahre, war die Clearance im Vergleich zu älteren Kindern mit dem gleichen Körpergewicht vermindert. Die mittlere Halbwertszeit wurde bei Kleinkindern unter 26 Monaten unter enzyminduzierender Therapie auf 23 Stunden geschätzt, bei gleichzeitiger Verabreichung mit Valproat auf 136 Stunden und bei Probanden, die ohne Enzyminduktoren/Enzymhemmer behandelt wurden, auf 38 Stunden. Die interindividuelle Schwankung der oralen Clearance war in der Gruppe der pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 26 Monaten hoch (47%). Die erwarteten Serumkonzentrationen bei Kleinkindern im Alter von 2 bis 26 Monaten lagen im Allgemeinen in demselben Bereich wie jene bei älteren Kindern, obwohl wahrscheinlich bei einigen Kindern mit einem Körpergewicht unter 10 kg höhere C_{max}-Spiegel zu beobachten sind.

Ältere Patienten

Eine populationspharmakokinetische Analyse von jungen und älteren Epilepsie-Patienten, die in denselben klinischen Studien eingeschlossen waren, zeigte, dass sich die Clearance von Lamotrigin nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß veränderte. Nach Einzeldosen nahm die scheinbare Clearance um 12% von 35 ml/min bei den 20-Jährigen auf 31 ml/min bei den 70-Jährigen ab. Nach 48 Behandlungswochen betrug die Abnahme 10%, d.h., sie nahm von 41 ml/ min bei der jüngeren Patientengruppe auf 37 ml/min bei der älteren Patientengruppe ab. Zusätzlich wurde die Pharmakokinetik von Lamotrigin bei 12 gesunden älteren Probanden nach einer Einzeldosis von 150 mg untersucht. Die mittlere Clearance liegt bei den Älteren (0,39 ml/min/kg) im Bereich der mittleren Clearance-Werte (0,31 bis 0,65 ml/min/ kg), die in neun Studien bei jüngeren Patienten nach Einzeldosen von 30 bis 450 mg erzielt wurden.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Es wurden 12 Probanden mit chronischen Nierenversagen und 6 dialysepflichtige Probanden nach Verabreichung einer Einzeldosis von 100 mg Lamotrigin untersucht. Die mittleren Clearance-Werte betrugen 0,42 ml/min/kg (chronisches Nierenversagen), 0,33 ml/min/kg (zwischen den Hämodialysen) und 1,57 ml/min/kg (während der Hämodialyse) im Vergleich zu 0,58 ml/min/kg bei gesunden Probanden. Die mittleren Plasmahalbwertszeiten lagen bei 42,9 Stunden (chronisches Nierenversagen), 57,4 Stunden (zwischen den Hämodialysen) und. 13,0 Stunden (während der Hämodialyse) im Vergleich zu 26,2 Stunden bei gesunden Probanden. Im Durchschnitt wurden ca. 20% (Bereich = 5,6 bis 35,1) des im Körper vorhandenen Lamotrigins während einer 4-stündigen Hämodialyse eliminiert. Bei dieser Patientenpopulation sollten die Anfangsdosen von Lamotrigin auf den gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln basieren. Bei Patienten mit erheblich eingeschränkter Nierenfunktion kann bereits eine reduzierte Erhaltungsdosis wirksam sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Patienten mit Leberfunktionsstörungen

Bei 24 Personen mit unterschiedlich stark ausgeprägter Leberfunktionsstörung und 12 gesunden Probanden als Kontrollen wurde eine pharmakokinetische Einzeldosis-Studie durchgeführt. Die mediane scheinbare Clearance von Lamotrigin betrug 0,31, 0,24 bzw. 0,10 ml/min/kg bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung Grad A, B oder C (Child-Pugh-Klassifizierung) im Vergleich zu 0,34 ml/min/kg bei den gesunden Kontrollen. Die Anfangsdosis, die Dosen für die Dosissteigerung und die Erhaltungsdosis sollten bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung generell reduziert werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.
In Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität an Nagern und Kaninchen wurden keine teratoge-

nen Wirkungen, aber ein vermindertes Körpergewicht der Feten und eine verzögerte skelettale Ossifikation bei Expositionen beobachtet, die unterhalb oder nahe bei der zu erwartenden klinischen Exposition lagen. Da aufgrund der Schwere der maternalen Toxizität keine höheren Dosen an Tieren getestet werden konnten, wurde das teratogene Potenzial von Lamotrigin oberhalb der klinischen Exposition nicht bestimmt.
Bei Ratten wurde eine erhöhte fetale und postnatale Mortalität beobachtet, wenn Lamotrigin in der späten Phase der Gestation und der frühen postnatalen Phase verabreicht wurde. Diese Effekte wurden bei der zu erwartenden klinischen Exposition beobachtet.
Bei juvenilen Ratten wurden bei Expositionen, die etwa zweimal so hoch waren wie die therapeutischen Expositionen bei erwachsenen Menschen, ein Einfluss auf das Lernverhalten im Biel-Maze-Test, eine leichte Verzögerung der balano-präputialen Separation und der vaginalen Durchgängigkeit sowie eine verminderte postnatale Körpergewichtszunahme bei F1-Tieren beobachtet.
Tierexperimentelle Untersuchungen zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Lamotrigin. Lamotrigin senkte bei Ratten die fetalen Folatspiegel. Es wird angenommen, dass Folatmangel bei Tieren und Menschen mit einem erhöhten Risiko kongenitaler Fehlbildungen verbunden ist.
Lamotrigin führte in humanen embryonalen Nierenzellen zu einer dosisabhängigen Hemmung des hERG-Kanal-Schweifstroms. Die IC_{50} betrug etwa das Neunfache der maximalen freien therapeutischen Konzentration. Bei Tieren verursachte Lamotrigin bei Expositionen, die ungefähr das Zweifache der maximalen freien therapeutischen Konzentration betrugen, keine QT-Verlängerung. In einer klinischen Studie hatte Lamotrigin bei gesunden erwachsenen Probanden keine klinisch signifikante Wirkung auf das QT-Intervall (siehe Abschnitt 5.1).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat,
Sorbitol (E 420),
Silifizierte mikrokristalline Cellulose,
(bestehend aus mikrokristalliner Cellulose und hochdispersem wasserfreiem Siliciumdioxid),
Crospovidon,
Maisstärke,
Talkum,
Aroma schwarze Johannisbeere,
(bestehend aus Maltodextrin, modifizierter Maisstärke, natürlichen und künstlichen Aromastoffen),
Saccharin-Natrium,
Hochdisperses Siliciumdioxid, wasserfrei,
Natriumstearylfumarat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Alu/PVC/Aclar-Blisterpackung
Packungsgrößen:
1, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 30x1, 42, 50, 50x1, 56, 60, 90, 98, 100, 200 Stück.
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. Inhaber der Zulassung

Hexal Pharma GmbH, 1020 Wien, Österreich.

8. Zulassungsnummer

1–25928

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

21. Juli 2005 / 22. Dezember 2009.

10. Stand der Information

März 2015

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:
Rezept- und apothekenpflichtig.