ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamictal 5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar)

Lamictal 25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar)

Lamictal 50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar)

Lamictal 100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar)

Lamictal 200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar)

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Lamictal 5 mg Tablette (kaubar/suspendierbar) enthält 5 mg Lamotrigin.
Jede Lamictal 25 mg Tablette (kaubar/suspendierbar) enthält 25 mg Lamotrigin.
Jede Lamictal 50 mg Tablette (kaubar/suspendierbar) enthält 50 mg Lamotrigin.
Jede Lamictal 100 mg Tablette (kaubar/suspendierbar) enthält 100 mg Lamotrigin.
Jede Lamictal 200 mg Tablette (kaubar/suspendierbar) enthält 200 mg Lamotrigin.
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette, Kautablette bzw. Tablette zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen.

5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
Weiße bis cremefarbige, längliche, bikonvexe Tabletten (Längsachse 8,0 mm; Querachse 4,0 mm) mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma, die auf der einen Seite mit „GS CL2“ und auf der anderen mit „5“ gekennzeichnet ist. Die Tabletten können leicht gesprenkelt sein.

25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
Weiße bis cremefarbige, mehrfacettige, superelliptische Tabletten von 5,2 mm mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma, die auf der einen Seite mit „GSCL5“ und auf der anderen mit „25“ gekennzeichnet ist. Die Tabletten können leicht gesprenkelt sein.

50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
Weiße bis cremefarbige, mehrfacettige, superelliptische Tabletten von 6,6 mm mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma, die auf der einen Seite mit „GSCX7“ und auf der anderen mit „50“ gekennzeichnet ist. Die Tabletten können leicht gesprenkelt sein.

100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
Weiße bis cremefarbige, mehrfacettige, superelliptische Tabletten von 8,3 mm mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma, die auf der einen Seite mit „GSCL7“ und auf der anderen mit „100“ gekennzeichnet ist. Die Tabletten können leicht gesprenkelt sein.

200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
Weiße bis cremefarbige, mehrfacettige, superelliptische Tabletten von 10,4 mm mit Schwarze-Johannisbeer-Aroma, die auf der einen Seite mit „GSEC5“ und auf der anderen mit „200“ gekennzeichnet ist. Die Tabletten können leicht gesprenkelt sein.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Epilepsie

Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren
- Zusatz- oder Monotherapie partieller und generalisierter Anfälle einschließlich tonisch-klonischer Anfälle
- Anfälle in Zusammenhang mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom. Lamictal 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).

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Lamictal Tabletten (kaubar/suspendierbar) können entweder gekaut, in wenig Wasser (mindestens so viel, dass die ganze Tablette bedeckt ist) aufgelöst oder im Ganzen mit etwas Wasser geschluckt werden. Versuchen Sie nicht, Teilmengen der Tabletten (kaubar/suspendierbar) zu verabreichen.

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 nächstniedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, verabreicht werden.

Wiederaufnahme der Therapie
Der verschreibende Arzt sollte bei Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die Lamictal 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 Lamictal generell gemäß dem entsprechenden Dosierungsschema bis zur Erhaltungsdosis schrittweise aufdosiert werden.

Es wird empfohlen, dass die Therapie mit Lamictal 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 200mg/Tag.

Zusatztherapie MIT Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5)**:**

Dieses Dosierschema sollte mit Valproat unabhängig von 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/Tag 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/Tag 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/Tag 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.			
* Wenn die berechnete Tagesdosis bei Patienten, die Valproat einnehmen, zwischen 2,5 mg und 5 mg beträgt, können 5 mg für die ersten zwei Wochen jeden zweiten Tag eingenommen werden. Wenn die berechnete Tagesdosis bei Patienten, die Valproat einnehmen, weniger als 2,5 mg beträgt, sollte Lamotrigin kaubar/suspendierbar nicht angewendet werden. Versuchen Sie nicht, Teilmengen der Tabletten (kaubar/suspendierbar) zu verabreichen.			

** Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin mit ganzen Tabletten nicht erreicht werden kann, sollte die Dosis auf die nächste ganze Tablette abgerundet werden.

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 Lamictal-Monotherapie weiterbehandelt werden.

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 Lamictal 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 folgenden 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 angewendet 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 wurden Dosen 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:

<table>
<tr><th>Behandlungsschema</th><th>Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor dem Absetzen)</th><th>Woche 1 (beginnend mit dem Absetzen)</th><th>Woche 2</th><th>Ab Woche 3 *</th></tr>
<tr><td colspan="5">Absetzen von Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Bei Absetzen von Valproat wird die stabilisierende Dosis verdoppelt, jedoch um nicht mehr als 100 mg/Woche.</td><td>100 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td><td colspan="2">Erhaltung dieser Dosis (200 mg/Tag) (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)</td></tr>
<tr><td>200 mg/Tag</td><td>300 mg/Tag</td><td>400 mg/Tag</td><td>Erhaltung dieser Dosis (400 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Absetzen von Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn die folgenden Arzneimittel abgesetzt werden:

Phenytoin
Carbamazepin
Phenobarbital
Primidon
Rifampicin
Lopinavir/Ritonavir</td><td>400 mg/Tag</td><td>400 mg/Tag</td><td>300 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td></tr>
<tr><td>300 mg/Tag</td><td>300 mg/Tag</td><td>225 mg/Tag</td><td>150 mg/Tag</td></tr>
<tr><td>200 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td><td>150 mg/Tag</td><td>100 mg/Tag</td></tr>
<tr><td colspan="5">Absetzen von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin NICHT signifikant hemmen oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5):</td></tr>
<tr><td>Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn andere Arzneimittel abgesetzt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.</td><td colspan="4">Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200 mg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen) (Dosisbereich 100–400 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">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.</td></tr>
</table>

***** 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:

<table>
<tr><th>Behandlungsschema</th><th>Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor der Zugabe)</th><th>Woche 1 (beginnend mit der Zugabe)</th><th>Woche 2</th><th>Ab Woche 3</th></tr>
<tr><td colspan="5">Zugabe von Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation hinzugefügt wird.</td><td>200 mg/Tag</td><td>100 mg/Tag</td><td colspan="2">Erhaltung dieser Dosis (100 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td>300 mg/Tag</td><td>150 mg/Tag</td><td colspan="2">Erhaltung dieser Dosis (150 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td>400 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td><td colspan="2">Erhaltung dieser Dosis (200 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">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:</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn die folgenden Arzneimittel ohne Valproat hinzugefügt werden:

Phenytoin
Carbamazepin
Phenobarbital
Primidon
Rifampicin
Lopinavir/Ritonavir</td><td>200 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td><td>300 mg/Tag</td><td>400 mg/Tag</td></tr>
<tr><td>150 mg/Tag</td><td>150 mg/Tag</td><td>225 mg/Tag</td><td>300 mg/Tag</td></tr>
<tr><td>100 mg/Tag</td><td>100 mg/Tag</td><td>150 mg/Tag</td><td>200 mg/Tag</td></tr>
<tr><td colspan="5">Zugabe von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin NICHT signifikant hemmen oder induzieren (siehe Abschnitt 4.5):</td></tr>
<tr><td>Dieses Dosierschema sollte angewendet werden, wenn andere Arzneimittel hinzugefügt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.</td><td colspan="4">Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200 mg/Tag; Dosisbereich 100–400 mg/Tag)</td></tr>
<tr><td colspan="5">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.</td></tr>
</table>

Absetzen von Lamictal 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 Lamictal ohne schrittweise Reduktion der Dosis absetzen.

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren
Lamictal wird nicht für die Anwendung bei Kindern unter 18 Jahren empfohlen, da eine randomisierte Absetzstudie keine signifikante Wirksamkeit und vermehrte Berichte von Suizidalität zeigte (siehe Abschnitt 4.4 und 5.1).

Allgemeine Dosierungsempfehlungen für Lamictal 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 Lamictal 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 Lamictal 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 anderen östrogenhaltigen Produkten
Andere östrogenhaltige Therapien, wie etwa Hormonersatztherapien (HRTs), können die Wirkung von Lamotrigin beeinträchtigen. Daher kann eine engmaschige klinische Überwachung der Wirksamkeit von Lamotrigin, einschließlich Messungen der Lamotrigin-Konzentrationen, durchgeführt werden, um über eine mögliche Dosisanpassung zu informieren, wenn dies als angemessen erachtet wird (siehe Abschnitt 4.4).

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.

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.

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 Lamictal 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

Zum Einnehmen.

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 Lamictal 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); auch bekannt als Hypersensitivitätsssyndrom (HSS) (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 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.

Es hat sich gezeigt, dass das HLA-B*1502 Allel bei Personen asiatischer Herkunft (vor allem Han-Chinesen und Thailändern) bei der Behandlung mit Lamotrigin mit dem Risiko der Entwicklung von SJS/TEN verbunden ist. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten HLA-B*1502 positiv sind, sollte die Anwendung von Lamotrigin sorgfältig abgewogen werden.

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

Lamictal 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 (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) entwickelt hat, darf die Behandlung zu keinem Zeitpunkt wiederaufgenommen werden.

Hautausschläge wurden auch als Teil von DRESS berichtet, auch bekannt als Hypersensitivitätssyndrom. Dieses Syndrom wird mit einem variablen Muster systemischer Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödemen, abnormen Blut-, Leber- und Nierenwerten und aseptischer Meningitis (siehe Abschnitt 4.8) in Zusammenhang gebracht. 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 schwerwiegenden Symptomrückkehr. Lamotrigin sollte daher bei Patienten, die auf Grund einer mit Lamotrigin assoziierten Meningitis das Präparat abgesetzt haben, nicht wieder angewendet werden.

Unter Anwendung von Lamotrigin wurde auch über Lichtempfindlichkeitsreaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8). In einigen Fällen trat die Reaktion bei hohen Dosen (400 mg oder mehr), nach Dosiserhöhung oder schnellem Auftitrieren auf. Bei Verdacht auf eine mit Lamotrigin assoziierte Lichtempfindlichkeit bei einem Patienten, der Zeichen von Lichtempfindlichkeit (wie etwa starkem Sonnenbrand) aufweist, sollte ein Absetzen der Behandlung in Erwägung gezogen werden. Wenn ein Fortsetzen der Behandlung mit Lamotrigin als klinisch gerechtfertigt erachtet wird, sollte der Patient angewiesen werden, Sonneneinstrahlung und künstliches UV-Licht zu vermeiden und Schutzmaßnahmen zu ergreifen (z. B. Schutzkleidung und Sonnencreme).

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

HLH wurde bei Patienten, die Lamotrigin einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). HLH ist charakterisiert durch Anzeichen und Symptome wie Fieber, Hautausschlag, neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Zytopenien, hohe Serum-Ferritin-Werte, Hypertriglyceridämie sowie Anomalitäten der Leberfunktion und der Blutgerinnung. Die Symptome treten normalerweise innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. HLH kann lebensbedrohlich sein.
Patienten sollten über die Symptome in Zusammenhang mit HLH informiert und darauf hingewiesen werden sofort medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn sie diese Symptome während der Therapie mit Lamotrigin bemerken.
Untersuchen Sie Patienten, welche diese Anzeichen und Symptome entwickeln, sofort und ziehen Sie eine HLH Diagnose in Betracht. Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, sofern keine andere Ursache festgestellt werden kann.

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Suizidgedanken und –versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepiletika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und –versuchen). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für Lamictal nicht aus.

Patienten sollen daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und –versuchen überwacht werden und eine entsprechende Therapie soll in Betracht gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

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 Lamictal einnehmen oder nicht. Deshalb sollten Patienten, die Lamictal 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.

<u>Beeinflussung der Wirksamkeit von Lamotrigin durch östrogenhaltige Produkte, einschließlich hormoneller Kontrazeptiva</u>

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 Nebenwirkungen 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 anderen östrogenhaltigen Therapien (z.B. HRT) und Lamotrigin wurden nicht untersucht, obgleich diese möglicherweise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin in ähnlicher Weise beeinflussen.

<u>Beeinflussung der Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva durch Lamotrigin</u>

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

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

Brugada-EKG und andere Herzrhythmus- und Reizleitungsstörungen

Arrhythmogene ST-T Anomalien und typische Brugada-EKG-Muster wurden bei Patienten, welche mit Lamotrigin behandelt wurden, berichtet.
Basierend auf *In-vitro*-Befunden könnte Lamotrigin in therapeutisch relevanten Konzentrationen bei Patienten mit Herzerkrankung möglicherweise die ventrikuläre Überleitung verlangsamen (QRS erweitern) und Proarrhythmien induzieren. Lamotrigin verhält sich wie ein schwaches Antiarrhythmikum der Klasse IB mit den damit verbundenen potenziellen Risiken für schwere oder tödliche kardiale Ereignisse. Die gleichzeitige Anwendung anderer Natriumkanalblocker kann die Risiken weiter erhöhen (siehe Abschnitt 5.3). In therapeutischen Dosen von bis zu 400 mg/Tag verlangsamte Lamotrigin in einer ausführlichen QT-Studie bei gesunden Personen weder die ventrikuläre Überleitung (erweitertes QRS) noch verursachte es eine QT-Verlängerung. Die Anwendung von Lamotrigin sollte bei Patienten mit klinisch bedeutsamen strukturellen oder funktionellen Herzerkrankungen wie dem Brugada-Syndrom oder anderen kardialen Kanalopathien, Herzinsuffizienz, ischämischer Herzerkrankung, Herzblockade oder ventrikulären Arrhythmien sorgfältig abgewogen werden. Wenn Lamotrigin bei diesen Patienten klinisch gerechtfertigt ist, sollte vor Beginn der Behandlung mit Lamotrigin eine Konsultation eines Kardiologen in Betracht gezogen werden.

Sonstiger Bestandteil

Lamictal enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

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 Lamictal Rebound-Anfälle hervorrufen. Daher sollte die Dosis von Lamictal 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

Uridin-5'-diphospho (UDP)-Glucuronyltransferasen (UGTs) wurden als die Enzyme identifiziert, die für die Metabolisierung von Lamotrigin verantwortlich sind. Arzneimittel, die die Glucuronidierung induzieren oder hemmen, können daher die scheinbare Clearance von Lamotrigin beeinflussen. Starke oder moderate Induktoren des Cytochrom-P450 3A4 (CYP3A4)-Enzyms, von denen auch bekannt ist, dass sie UGTs induzieren, können ebenfalls den Metabolismus von Lamotrigin verstärken.
Es gibt keinen Hinweis dass Lamotrigin eine klinisch signifikante Induktion oder Hemmung der Cytochrom-P450-Enzyme verursacht. Lamotrigin kann zwar seinen eigenen Metabolismus induzieren, aber die Wirkung ist mäßig ausgeprägt und signifikante klinische Folgen sind unwahrscheinlich.

Diejenigen Arzneimittel, die nachweislich eine klinisch relevante Auswirkung auf die Lamotrigin Konzentration haben, sind in Tabelle 6 dargestellt. Eine genaue Dosierungsanleitung für diese Arzneimittel ist in Abschnitt 4.2 angeführt. Darüber hinaus sind in dieser Tabelle diejenigen

Arzneimittel angeführt, von denen gezeigt wurde, dass sie eine geringe oder keine Wirkung auf die Konzentration von Lamotrigin haben. Es ist im Allgemeinen nicht zu erwarten, dass die gleichzeitige Verabreichung solcher Arzneimittel klinische Auswirkungen hat. Es sollte jedoch auf Patienten Rücksicht genommen werden, deren Epilepsie besonders empfindlich auf Konzentrationsschwankungen von Lamotrigin reagiert.

Tabelle 6: Wirkungen von Arzneimitteln auf die Konzentration von Lamotrigin

Arzneimittel, die die Konzentration von Lamotrigin erhöhen	**Arzneimittel, die die Konzentration von Lamotrigin verringern**	**Arzneimittel, die eine geringe oder keine Wirkung auf die Konzentration von Lamotrigin haben**
Valproat	Atazanavir/Ritonavir* Carbamazepin Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Kombinationen* Lopinavir/Ritonavir Phenobarbital Phenytoin Primidon Rifampicin	Aripiprazol Bupropion Felbamat Gabapentin Lacosamid Levetiracetam Lithium Olanzapin Oxcarbazepin Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramat Zonisamid

*Für Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2, und für Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, siehe auch Abschnitt 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) welche die Cytochrom-P450-Enzyme induzieren, induzieren auch die UGTs, und beschleunigen daher die Metabolisierung 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.

Die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin wurden in placebokontrollierten klinischen Studien bei Patienten mit partiellen Anfällen durch gleichzeitige Anwendung von Lacosamid (200, 400 oder 600 mg/Tag) nicht beeinflusst.

In einer gepoolten Analyse von Daten aus drei plazebokontrollierten klinischen Studien, welche die zusätzliche Verabreichung von Perampanel bei Patienten mit partiellen und primär generalisierten tonisch-klonischen Anfällen untersuchten, führte die höchste untersuchte Perampaneldosis (12 mg/Tag) zu einer Reduktion der Lamotrigin-Clearance um weniger als 10%.

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 Cmax von Lamotrigin um durchschnittlich 24 % bzw. 20 %. 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 (100-400mg/Tag), wurde die Dosis von Aripiprazol von 10 mg/Tag auf eine Zieldosis von 30mg /Tag im Verlauf von 7 Tagen gesteigert und dann 7 Tage lang 1x täglich beibehalten. Eine durchschnittliche Verminderung der C_{max} und AUC von Lamotrigin um 10% wurde beobachtet.

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 C_{max} von Lamotrigin (Einzeldosis von 100mg) 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).

In einer Studie an gesunden erwachsenen Freiwilligen reduzierte Paracetamol 1 g (viermal täglich) die Plasma AUC und C_{min} von Lamotrigin um durchschnittlich 20 % bzw. 25 %.

Daten aus *in vitro* Untersuchungen des Einflusses von Lamotrigin auf 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 Inhibitor von OCT 2 ist mit einem IC_{50} Wert von 53,8. Die gleichzeitige Verabreichung von Lamotrigin mit renal ausgeschiedenen Arzneimitteln, die Substrate von OCT 2 sind (z.B. Metformin, Gabapentin und Vareniclin) kann zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Produkte 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. Eine Monotherapie sollte wenn möglich bevorzugt werden, weil eine Therapie mit mehreren Antiepileptika im Vergleich zur Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden sein könnte, abhängig von den kombinierten Antiepileptika.

Risiko im Zusammenhang mit Lamotrigin

Schwangerschaft
Eine große Menge an Daten von schwangeren Frauen, welche im ersten Trimester der Schwangerschaft eine Lamotrigin Monotherapie erhielten (mehr als 8700) zeigen keine Anzeichen für ein erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Missbildungen inklusive oraler Spaltbildungen. 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. 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 sehr unterschiedlichen Konzentrationen in die Muttermilch übergeht, was zu Gesamtspiegeln von Lamotrigin bei Kleinkindern führt, die bei bis zu 50 % des Spiegels der Mutter liegen. Daher können die Serumkonzentrationen von Lamotrigin bei einigen gestillten Säuglingen Werte erreichen, bei denen pharmakologische Wirkungen auftreten.
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 wie Sedierung, Hautausschlag und schlechte Gewichtszunahme überwacht werden.

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

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Da Patienten auf alle antiepileptischen Therapien individuell unterschiedlich ansprechen, sollten sich Patienten, die zur Behandlung der Epilepsie Lamictal 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 Lamictaltherapie 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 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, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 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,	Sehr selten

	Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose. Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) Lymphadenopathie[1], Pseudolymphom	Sehr selten Nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitssyndrom[2] Hypogammaglobulinämie	Sehr selten Nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Aggressivität, Reizbarkeit Verwirrtheit, Halluzinationen, Tics (motorische und/oder phonetische Tics) Albträume	Häufig Sehr selten Nicht bekannt
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 Gastrointestinaltrakts	Übelkeit†, Erbrechen†, Diarrhö†, Mundtrockenheit§	Häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen, Leberfunktionsstörungen[4], erhöhte Leberfunktionswerte	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag[5]†§ Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktion Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom§ Toxische epidermale Nekrolyse Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen[2]	Sehr häufig Gelegentlich Selten Sehr selten Sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	Arthralgie§ Lupus-ähnliche Reaktionen	Häufig Sehr selten

Nieren- und Harnwegserkrankungen	Tubulointerstitielle Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit†, Schmerzen§, Rückenschmerzen§	Häufig

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

[1] Blutbildveränderungen und Lymphadenopathie können sowohl in Verbindung mit einem Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)/ Überempfindlichkeitssyndrom als auch allein auftreten (siehe Abschnitt 4.4 und Erkrankungen des Immunsystems).

[2] Hautausschläge wurden auch als Teil dieses Syndroms, auch bekannt als DRESS, berichtet. Dieses Syndrom wird mit einem variablen Muster systemischer Symptome wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und abnormen Blut-, Leber- und Nierenwerten in Zusammenhang gebracht. 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 (siehe Abschnitt 4.4).

[3] Diese Nebenwirkungen beruhen auf anderen klinischen Erfahrungen. Es liegen Berichte vor, dass Lamictal 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 Hautauschläge bei 8-12% der Patienten mit Lamotrigin und bei 5-6% der Patienten mit Placebo auf. 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 Lamictal wieder ab (siehe Abschnitt 4.4)

Es wurden schwere, potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom) und Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) 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).

Es gab Berichte von verminderter Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Knochenbrüchen bei Patienten unter langdauernder Lamotrigintherapie. Die Art und Weise wie Lamotrigin den Knochenmetabolismus beeinflusst wurde nicht identifiziert.

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:

Österreich:
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, einschließlich Todesfällen. Die Überdosierung führte zu Symptomen wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinsstörungen, starken Krämpfen und Koma. QRS Ausweitung (Ventrikel Leitungs Verzögerung) und QT-Verlängerung wurden ebenfalls bei Patienten mit Überdosierung beobachtet. Ausweitung der QRS Dauer auf mehr als 100 mSekunden kann mit einer schwereren 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 symptomatisch, wobei potenzielle Auswirkungen auf die Reizleitung des Herzens zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 4.4). Eine intravenöse Lipidtherapie kann zur Behandlung der Kardiotoxizität in Betracht gezogen werden, wenn diese unzureichend auf Natriumhydrogencarbonat anspricht. 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.

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. Verglichen mit dem Placebo konnte kein klinisch signifikanter Effekt von Lamotrigin auf das QT-Intervall gezeigt werden.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

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.

Kinder und Jugendliche

Kinder 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, das 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 %) bei Kindern unter 2 Jahren (26 %) häufiger berichtet wurde als bei älteren Kindern (14 %).

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

Prävention von Stimmungsepisoden bei Kindern (im Alter von 10-12 Jahren) und Jugendlichen (im Alter von 13-17 Jahren)
Eine multizentrische, Parallelgruppen-, placebo-kontrollierte, doppel-blinde, randomisierte Entzugsstudie evaluierte die Wirksamkeit und Sicherheit von Lamotrigin IR als Zusatzmedikation in der Erhaltungstherapie, um Stimmungsepisoden bei männlichen und weiblichen Kindern und Jugendlichen (im Alter von 10-17 Jahren) hinauszuzögern. Bei diesen Patienten wurde eine Bipolar-I-Störung diagnostiziert, und es kam zur Remission oder Verbesserung einer bipolaren Episode während der Behandlung mit Lamotrigin in Kombination mit Antipsychotika oder anderen stimmungsstabilisierenden Medikamenten. Das Ergebnis der primären Wirksamkeitsanalyse (Zeit bis zum Auftreten eines bipolaren Ereignisses – TOBE) erreichte keine statistische Signifikanz (p=0,0717), daher wurde die Wirksamkeit nicht gezeigt. Zusätzlich zeigten Ergebnisse zur Sicherheit eine vermehrte Meldung von suizidalem Verhalten bei mit Lamotrigin behandelten Patienten: 5% (4 Patienten) in der Lamotrigin-Gruppe im Vergleich zu 0 in der Placebo-Gruppe (siehe Abschnitt 4.2).

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

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 45 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 teratogenen 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 unterhalb der zu erwartenden klinischen Exposition beobachtet.

Bei juvenilen Ratten wurde 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 bei Expositionen beobachtet, die, bezogen auf das Körpergewicht, geringer waren als die therapeutischen Expositionen bei menschlichen Erwachsenen.

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).

In-vitro-Studien zeigen, dass Lamotrigin in therapeutisch relevanten Konzentrationen eine antiarrhythmische Aktivität der Klasse IB aufweist. Es hemmt die Natriumkanäle des menschlichen Herzens mit schneller Onset- und Offset-Kinetik und starker Spannungsabhängigkeit im Einklang mit anderen Antiarrhythmika der Klasse IB. In therapeutischen Dosen verlangsamte Lamotrigin in einer ausführlichen QT-Studie bei gesunden Personen die ventrikuläre Überleitung nicht (erweitertes QRS); bei Patienten mit klinisch bedeutsamer struktureller oder funktioneller Herzerkrankung könnte

Lamotrigin jedoch die ventrikuläre Überleitung verlangsamen (QRS erweitern) und Proarrhythmien induzieren (siehe Abschnitt 4.4).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumcarbonat
Niedrig substituierte Hyprolose
Aluminium-Magnesium-Silikat
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
Povidon K30
Saccharin-Natrium
Magnesiumstearat
Schwarze-Johannisbeer-Aroma.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Blisterpackung
5, 25, 50, 100 und 200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
3 Jahre.

Flasche
5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
PVC/PVdC/Aluminiumfolien-Blisterpackung

Packungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 50 oder 56 Tabletten (kaubar/suspendierbar)

5mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
HDPE-Flaschen mit einem kindersicheren Verschluss mit Verschlusssiegel

Packungen mit 14, 28, 30, 42, 56 oder 60 Tabletten (kaubar/suspendierbar)

25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
PVC/PVdC/Aluminiumfolien-Blisterpackung oder kindersichere
PVC/PVdC/Aluminiumfolien/Papier-Blisterpackung

Packungen mit 10, 14, 21, 28, 30, 42, 50, 56 oder 60 Tabletten (kaubar/suspendierbar)

50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
PVC/PVdC/Aluminiumfolien-Blisterpackung oder kindersichere
PVC/PVdC/Aluminiumfolien/Papier-Blisterpackung

Packungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 oder 200 Tabletten
(kaubar/suspendierbar)

100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
PVC/PVdC/Aluminiumfolien-Blisterpackung oder kindersichere
PVC/PVdC/Aluminiumfolien/Papier-Blisterpackung

Packungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 oder 200 Tabletten
(kaubar/suspendierbar)

200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar):
PVC/PVdC/Aluminiumfolien-Blisterpackung oder kindersichere
PVC/PVdC/Aluminiumfolien/Papier-Blisterpackung

Packungen mit 10, 14, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 90, 98, 100, 196 oder 200 Tabletten
(kaubar/suspendierbar)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

GlaxoSmithKline Pharma GmbH, Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Lamictal 5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): Z.Nr.: 1-20888
Lamictal 25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): Z.Nr.: 1-20875
Lamictal 50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): Z.Nr.: 1-20215
Lamictal 100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): Z.Nr.: 1-20886
Lamictal 200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): Z.Nr.: 1-20216

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
Lamictal 5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.1995
Lamictal 25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.1995
Lamictal 50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 13.10.1993
Lamictal 100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.1995
Lamictal 200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 13.10.1993

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
Lamictal 5 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.2000/13.10.2008
Lamictal 25 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.2000/13.10.2008
Lamictal 50 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 13.10.2008

Lamictal 100 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 03.04.2000/13.10.2008
Lamictal 200 mg Tabletten (kaubar/suspendierbar): 13.10.2008

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2025

VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig