

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTELS

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
 LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
 LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 50 mg Lamotrigin.
 Sonstige Bestandteile: 5,94 mg Lactose, 0,42 mg Natrium

LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 100 mg Lamotrigin.
 Sonstige Bestandteile: 11,88 mg Lactose, 0,84 mg Natrium

LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten
 Jede Tablette enthält 200 mg Lamotrigin.
 Sonstige Bestandteile: 23,75 mg Lactose, 1,68 mg Natrium

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
 Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Tabletten, gestanzt mit einem „L“ und einer „50“ ober- und unterhalb der Kerbe auf der einen Seite und einer tiefen Bruchlinie auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
 Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Tabletten, gestanzt mit einem „L“ und einer „100“ ober- und unterhalb der Kerbe auf der einen Seite und einer tiefen Bruchlinie auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten
 Gelbe, kapselförmige, bikonvexe Tabletten, gestanzt mit einem „L“ und einer „200“ ober- und unterhalb der Kerbe auf der einen Seite und einer tiefen Bruchlinie auf der anderen Seite. Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Epilepsie

Erwachsene und Jugendliche

Zur Monotherapie bei:

- Epilepsia partialis mit oder ohne Generalisierung
- primärer generalisierter Epilepsie

Eine Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren wird nicht empfohlen.

Als Zusatztherapie bei Epilepsie mit:

- partiellen Anfällen
- generalisierten Anfällen
- primären Anfällen
- sekundären tonisch-klonischen Anfällen
- mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziierten Anfällen, wenn andere verfügbare Antiepileptika-Kombinationen nicht ansprechen.

Kinder über 2 Jahre

Als Zusatztherapie bei:

- partiellen Anfällen
- mit dem Lennox-Gastaut-Syndrom assoziierten Anfällen, wenn die Behandlung mit anderen verfügbaren Antiepileptika-Kombinationen nicht anspricht.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Anwendung

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten können in zwei Hälften geteilt oder als Ganzes eingenommen werden und sollten mit etwas Wasser auf leeren Magen oder zu den Mahlzeiten täglich, wenn möglich, um die gleiche Uhrzeit eingenommen werden.

Um die Erhaltungsdosis abzusichern, muss das Körpergewicht des Patienten überwacht und die Dosis bei Gewichtsänderungen überprüft werden. Wenn eine berechnete Dosis Lamotrigin (z. B. bei Kindern oder Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion) nicht in ganzen Tabletten gegeben werden kann, entspricht die zu verabreichende Dosis der nächstmöglichen geringeren Dosis, die mit ganzen Tabletten erreicht werden kann.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht zu erreichen sind, stehen andere Stärken dieses Arzneimittels oder andere Darreichungsformen und Arzneimittel zur Verfügung.

Werden gleichzeitig angewendete Antiepileptika abgesetzt, um Lamotrigin in der Monotherapie anzuwenden oder werden bei bestehender Therapie mit Lamotrigin zusätzliche Antiepileptika (AEDs) angewendet, sind die möglichen Auswirkungen auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Dosierung bei Monotherapie

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren (siehe Tabelle 1)

Bei der Monotherapie beträgt die Anfangsdosis einmal täglich 25 mg Lamotrigin in den ersten zwei Wochen sowie einmal täglich 50 mg für die darauf folgenden zwei Wochen. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 50 mg-100 mg erhöht werden, bis der optimale

Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zur Erreichung des optimalen Therapieeffekts beträgt 100-200 mg/Tag, die täglich als Einmaldosis oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen eingenommen wird. Bei einigen Patienten waren 500 mg Lamotrigin pro Tag erforderlich, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

Die Anfangsdosis sowie die nachfolgenden Dosissteigerungen sollten nicht überschritten werden, um das Risiko von Hautausschlägen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder von 2 bis 12 Jahre

Es gibt unzureichende Nachweise aus entsprechenden Studien mit Kindern, aufgrund welcher die Anforderungen für die Basisdosierung für die Monotherapie bei Kindern unter 12 Jahren festgelegt werden können (siehe Abschnitt 4.1).

Dosierung bei Zusatztherapie

Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahren (siehe Tabelle 1)

Bei Patienten, die Valproat mit / ohne andere Antiepileptika (AEDs) einnehmen, beträgt die Anfangsdosis 25 mg Lamotrigin jeden zweiten Tag zwei Wochen lang, gefolgt von 25 mg täglich zwei Wochen lang. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 25-50 mg erhöht werden, bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts beträgt 100-200 mg/Tag, die täglich als Einmaldosis oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen eingenommen wird.

Bei Patienten, die enzyminduzierende Antiepileptika mit oder ohne andere Antiepileptika (außer Valproat) einnehmen, beträgt die Anfangsdosis 50 mg Lamotrigin einmal täglich für zwei Wochen, gefolgt von 100 mg täglich, die in den zwei darauffolgenden Wochen in je zwei Einzeldosen eingenommen werden. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 100 mg erhöht werden, bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts beträgt 200-400 mg/Tag, die täglich aufgeteilt in zwei Einzeldosen eingenommen wird. Bei einigen Patienten waren 700 mg Lamotrigin pro Tag erforderlich, um den gewünschten therapeutischen Effekt zu erzielen.

Bei Patienten, die Oxcarbazepin ohne andere Induktoren oder Inhibitoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen, beträgt die Anfangsdosis von Lamotrigin einmal täglich 25 mg in den ersten zwei Wochen sowie einmal täglich 50 mg für die darauf folgenden zwei Wochen. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 50-100 mg erhöht werden,

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekt beträgt 100-200 mg/Tag, die täglich als Einzeldosis oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen eingenommen wird.

Tabelle 1: Empfohlenes Behandlungsschema für Erwachsene und Jugendliche über 12 Jahre

Behandlungsschema	Woche 1 + 2	Woche 3 + 4	übliche Erhaltungsdosis
Monotherapie	25 mg (1x tägl.)	50 mg (1x tägl.)	100-200 mg (1x tägl. od. aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Dosis alle ein bis zwei Wochen um 50-100 mg erhöht werden.
Zusatztherapie mit Valproat unabhängig von der Begleitmedikation	12,5 mg (25 mg jeden 2. Tag)	25 mg (1x tägl.)	100 - 200 mg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Dosis alle ein bis zwei Wochen um 25-50 mg erhöht werden.
Zusatztherapie ohne Valproat Dieses Behandlungsschema sollte verwendet werden bei: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon oder anderen Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5).	50 mg (1x tägl.)	100 mg (1x tägl.)	200-400 mg (aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Dosis alle ein bis zwei Wochen um 100 mg erhöht werden.
Oxcarbazepin ohne weitere Enzyminduktoren oder -inhibitoren siehe Abschnitt 4.5	25 mg (1x tägl.)	50 mg (1x tägl.)	100-200 mg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen). Bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis kann die Dosis alle ein bis zwei Wochen um 50-100 mg erhöht werden.

Hinweis: Bei Patienten, die Antiepileptika einnehmen, für die die pharmakokinetischen Interaktionen mit Lamotrigin gegenwärtig nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), soll das Behandlungsschema für Lamotrigin mit gleichzeitiger Gabe von Valproat angewendet werden. Danach soll die Dosis solange erhöht werden, bis der optimale therapeutische Effekt erreicht wird.

Die Anfangsdosis sowie die nachfolgenden Dosissteigerungen sollten nicht übersprungen werden, um das Risiko von Hautausschlägen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder von 2 bis 12 Jahre

Bei Patienten, die Valproat mit/ ohne anderen Antiepileptika (AEDs) einnehmen, ist die Anfangsdosis von Lamotrigin 0,15 mg/kg Körpergewicht/Tag, eingenommen einmal täglich zwei Wochen lang, gefolgt von 0,3 mg/kg/Tag eingenommen täglich zwei Wochen lang. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 0,3 mg/kg erhöht werden, bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts beträgt 1-5 mg/kg/Tag, eingenommen einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen, mit einer maximalen Dosis von 200 mg/Tag.

Bei Patienten, die enzyminduzierende Antiepileptika mit oder ohne anderen Antiepileptika (außer Valproat) einnehmen, beträgt die Anfangsdosis von Lamotrigin 0,6 mg/kg Körpergewicht/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen täglich für zwei Wochen, gefolgt von 1,2 mg/kg/Tag in den zwei darauffolgenden Wochen. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 1,2 mg/kg erhöht werden, bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts beträgt 5-15 mg/kg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen täglich, mit einer maximalen Dosis von 400 mg/Tag.

Bei Patienten, die Oxcarbazepin ohne andere Induktoren oder Inhibitoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen, beträgt die Anfangsdosis von Lamotrigin 0,3 mg/kg Körpergewicht/ Tag einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen in den ersten zwei Wochen gefolgt von 0,6 mg/kg/Tag einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen in den darauffolgenden zwei Wochen. Danach sollte die Dosis alle ein bis zwei Wochen um maximal 0,6 mg/kg erhöht werden, bis der optimale Therapieeffekt erreicht ist. Die übliche Erhaltungsdosis zum Erreichen des optimalen Therapieeffekts beträgt 1-10 mg/kg/Tag, eingenommen einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen, mit einer maximalen Dosis von 200 mg/Tag.

Tabelle 2: Empfohlenes Behandlungsschema von Lamotrigin für Kinder zwischen 2 und 12 Jahren bei der kombinierten Zusatztherapie (tägliche Gesamtdosis in mg/kg Körpergewicht/Tag)

Behandlungsschema	Woche 1 + 2	Woche 3 + 4	übliche Erhaltungsdosis
Zusatztherapie mit Valproat unabhängig von der Begleitmedikation	0,15 mg/kg * (1x tägl.)	0,3 mg/kg (1x tägl.)	0,3 mg/kg Aufdosierungsschritte alle ein bis zwei Wochen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 1-5 mg/kg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen) bis zu einer maximalen Dosis von 200 mg/Tag.
Zusatztherapie ohne Valproat Dieses Behandlungsschema sollte verwendet werden bei: Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon oder anderen Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5).	0,6 mg/kg (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	1,2 mg/kg (aufgeteilt in 2 Einzeldosen)	1,2 mg/kg Aufdosierungsschritte alle ein bis zwei Wochen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 5-15 mg/kg (aufgeteilt in zwei Einzeldosen) bis zu einer maximalen Dosis von 400 mg/Tag.
Oxcarbazepin ohne weitere Enzyminduktoren oder -inhibitoren	0,3 mg/kg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	0,6 mg/kg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	0,6 mg/kg Aufdosierungsschritte alle ein bis zwei Wochen bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis von 1-10 mg/kg (einmal täglich oder aufgeteilt in zwei Einzeldosen) bis zu einer maximalen Dosis von 200 mg/Tag.

Hinweis: Bei Patienten, die Antiepileptika einnehmen, für die die pharmakokinetischen Interaktionen mit Lamotrigin gegenwärtig nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), soll das Behandlungsschema für Lamotrigin mit gleichzeitiger Gabe von Valproat angewendet werden. Danach soll die Dosis solange erhöht werden, bis der optimale therapeutische Effekt erreicht wird.

* **HINWEIS:** Das empfohlene Dosierschema für Kinder kann mit der vorliegenden Tablettenstärke möglicherweise nicht durchgeführt werden.

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



Die Anfangsdosis sowie die nachfolgenden Dosissteigerungen sollten nicht übersprungen werden, um das Risiko von Hautausschlägen zu minimieren (siehe Abschnitt 4.4).

Es ist davon auszugehen, dass für Patienten im Alter zwischen 2 und 6 Jahren eine Erhaltungsdosis erforderlich ist, die sich im oberen Bereich der Dosierungsempfehlung bewegt.

Erwachsene und Kinder über 2 Jahre

(Zusatztherapie bei Lennox-Gastaut-Syndrom, wenn die Behandlung mit anderen verfügbaren Antiepileptika-Kombinationen nicht anspricht) Siehe obige Dosierschemen.

Für Dosierungen, die mit diesem Arzneimittel nicht zu erreichen/realisieren sind, stehen andere Arzneimittel mit dem Wirkstoff Lamotrigin in anderen Stärken zur Verfügung.

Kinder unter 2 Jahre

Zur Anwendung von Lamotrigin bei Kindern unter 2 Jahren liegen keine ausreichenden Erfahrungen vor.

Ältere Patienten

Es ist keine Anpassung der empfohlenen Dosis erforderlich. Die Pharmakokinetik von Lamotrigin in dieser Altersgruppe unterscheidet sich nicht signifikant von der bei jüngeren Erwachsenen.

Leberfunktionsstörungen

Die Dosismengen bei der Anfangsdosis, den Aufdosierschritten und der Erhaltungsdosis bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad B) sollte generell um ca. 50 % und bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh Grad C) um ca. 75 % verringert werden. Aufdosierungsschritte und Erhaltungsdosis sollten entsprechend der klinischen Wirksamkeit angepasst werden. Möglicherweise kann die empfohlene Dosis bei Patienten mit Leberfunktionsstörung mit der vorliegenden Stärke dieses Arzneimittels nicht erreicht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Nierenfunktionsstörungen

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist bei der Gabe von Lamotrigin Vorsicht geboten. Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium sollten die Anfangsdosen von Lamotrigin der Begleitmedikation angepasst werden; bei Patienten mit signifikanter Nierenfunktionsstörung kann bereits eine herabgesetzte Erhaltungsdosis wirksam sein (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kombination mit oralen hormonalen (Dauer-)Kontrazeptiva

Bei Patienten, die bereits die Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen und mit der Einnahme oraler hormonaler Kontrazeptiva beginnen, wird empfohlen, Dauer-Kontrazeptiva zu verordnen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

Die folgenden Situationen sind möglich:

- (a) Beginn der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die Lamotrigin bereits in der Erhaltungsdosis einnehmen und die keine zusätzlichen Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen:

Bei Beginn der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva muss die Erhaltungsdosis von Lamotrigin in den meisten Fällen auf bis zu das 2-fache erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Vor und nach Beginn der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva sollten die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin gemessen werden, um die Basiskonzentration von Lamotrigin aufrechtzuerhalten. Wenn notwendig, sollte die Dosis angepasst werden. Dosissteigerungen sollten dem empfohlenen Dosierungsschema entsprechen.

- (b) Beendigung der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva bei Patientinnen, die Lamotrigin bereits in der Erhaltungsdosis einnehmen und die keine zusätzlichen Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen:

Je nach dem, wie der Patient klinisch auf das Arzneimittel anspricht, muss die Erhaltungsdosis von Lamotrigin in den meisten Fällen um bis zu 50 % gesenkt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Des Weiteren muss die Dosis entsprechend der individuellen Plasmakonzentration von Lamotrigin und/oder dem klinischen Ansprechen des Patienten angepasst werden (Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen). Vor und nach Beendigung der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva sollten die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin gemessen werden, um die Basiskonzentration von Lamotrigin aufrechtzuerhalten. Wenn notwendig sollte die Dosis angepasst werden. Nach Beendigung der Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva, wird empfohlen die tägliche Dosis von Lamotrigin schrittweise um 50-100 mg pro Woche über einen Zeitraum von 3 Wochen zu senken.

- (c) Beginn der Behandlung mit Lamotrigin bei Patientinnen, die bereits hormonale Dauer-Kontrazeptiva erhalten:

Das empfohlene Dosierungsschema sollte angewendet werden (siehe Tabelle 1).

Schwangerschaft

Siehe Abschnitt 4.6.

Wiederaufnahme der Therapie

Bei Wiederaufnahme der Lamotrigin-Therapie bei Patienten, die Lamotrigin abgesetzt haben, muss die Notwendigkeit einer Aufdosierung bis zur Erhaltungsdosis sorgfältig abgewogen werden, da das Risiko eines schwerwiegenden Hautausschlags mit hohen Anfangsdosen von Lamotrigin und einem Überschreiten der empfohlenen Dosissteigerung von Lamotrigin im Zusammenhang steht (siehe Abschnitt 4.4). Die Wiederaufnahme der Therapie mit Lamotrigin wird nicht empfohlen, wenn Lamotrigin aufgrund eines Hautausschlags abgesetzt wurde.

Je länger die Einnahme der letzten Dosis Lamotrigin zurückliegt, desto eher sollte eine Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis in Betracht gezogen werden. Wenn der zeitliche Abstand seit dem Absetzen mehr als fünf Halbwertszeiten (siehe Abschnitt 5.2) beträgt, sollte Lamotrigin wie bei der Anfangstherapie (siehe Abschnitt 4.2) grundsätzlich schrittweise gemäß dem entsprechenden Schema bis zum Erreichen der Erhaltungsdosis aufdosiert werden.

Die erstmalige Anwendung dieses Arzneimittels sollte nur durch einen Neurologen oder pädiatrischen Neurologen mit Erfahrung in der Behandlung von Epilepsien oder in neurologischen Abteilungen oder ähnlichen Einrichtungen erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Dieses Arzneimittel ist bei Patienten mit Überempfindlichkeit gegen Lamotrigin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels kontraindiziert.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Über suizidale Gedanken und suizidales Verhalten wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse randomisierter, placebo-kontrollierter Studien mit Antiepileptika zeigte auch ein leicht erhöhtes Risiko für das Auftreten von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten. Der Mechanismus für die Auslösung dieser Nebenwirkung ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Lamotrigin nicht aus.

Deshalb sollten Patienten hinsichtlich Anzeichen von Suizidgedanken und suizidalen Verhaltensweisen überwacht und eine geeignete Behandlung in Erwägung gezogen werden. Patienten (und deren Betreuer) sollte geraten werden medizinische Hilfe einzuholen, wenn Anzeichen für Suizidgedanken oder suizidales Verhalten auftreten.

Aufgrund möglicher Kreuzreaktionen muss Lamotrigin bei Patienten mit bekannter Überempfindlichkeit gegen Carbamazepin und Phenytoin mit besonderer Vorsicht angewendet werden.

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



Patienten dürfen zwischen Lamotrigin-haltigen Arzneimitteln verschiedener Hersteller nur nach vorheriger Absprache mit dem behandelnden Arzt wechseln.

Hautreaktionen

Es liegen Berichte von unerwünschten Hautreaktionen, die gewöhnlich innerhalb der ersten 8 Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lamotrigin auftreten, vor. Die Mehrheit der Ausschläge ist eher geringfügig und vorübergehend. Selten wurde jedoch über schwere möglicherweise lebensbedrohliche Hautausschläge einschließlich des Stevens-Johnson-Syndroms (SJS) sowie toxischer epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Die ungefähre Häufigkeit des Auftretens schwerwiegender Hautausschläge, die als SJS berichtet wurden, beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen etwa 1 zu 1000. Das Risiko bei Kindern unter 12 Jahren ist höher als bei Erwachsenen. Bisher vorliegende Daten aus einer Anzahl von Studien lassen darauf schließen, dass Hautausschläge bei Kindern unter 12 Jahren in stationärer Behandlung mit einer Häufigkeit von 1 zu 300 bis 1 zu 100 auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Kindern kann das erstmalige Auftreten eines Hautausschlags fälschlicherweise für eine Infektion gehalten werden; der behandelnde Arzt sollte bei Kindern, die während der ersten acht Behandlungswochen Anzeichen eines Hautausschlags und Fieber entwickeln, die Möglichkeit einer Unverträglichkeitsreaktion auf den Wirkstoff in Betracht ziehen.

Zusätzlich scheint das Gesamtrisiko eines Hautausschlags in hohem Maß in Zusammenhang zu stehen mit:

- hohen Anfangsdosen von Lamotrigin und einem Überschreiten der empfohlenen Aufdosierungsschritte bei der Behandlung mit Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.2).
- der gleichzeitigen Einnahme von Valproat, wodurch die durchschnittliche Halbwertszeit von Lamotrigin fast auf das 2-fache ansteigt (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), die einen Hautausschlag entwickeln, müssen unverzüglich untersucht, und Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht auf das Arzneimittel zurückzuführen.

Hautausschlag wurde ebenfalls als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit verschiedenen systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsoedem und abnormalen Blut- und Leberwerten berichtet. Das Syndrom zeigt ein breites Spektrum an klinischen Schweregraden und kann selten zu Verbrauchskoagulopathie und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit (z.B. Fieber, Lymphadenopathie) ohne Anzeichen eines Hautausschlags auftreten können. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, sofort ärztlichen Rat

einzuholen, falls sich entsprechende Anzeichen und Symptome entwickeln. Bei Auftreten der oben genannten Anzeichen oder Symptome muss der Patient sofort untersucht werden und Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, falls keine andere Ursache festgestellt werden kann.

Absetzen von Lamotrigin

Ein abruptes Absetzen von Lamotrigin kann zu Rebound-Anfällen führen. Daher sollte Lamotrigin über einen Zeitraum von zwei Wochen stufenweise abgesetzt werden, es sei denn, dass ein sofortiger Abbruch aus Sicherheitsgründen (z. B. Hautausschlag) erforderlich ist.

Bei jeglicher Änderung der Behandlung (z.B. Beginn oder Absetzen anderer Antiepileptika, siehe Abschnitte 4.2 und 4.5) müssen potentielle pharmakokinetische Wechselwirkungen bedacht werden. Lamotrigin kann bei manchen Patienten die Häufigkeit von Anfällen erhöhen.

Andere Organe

In der Literatur wird berichtet, dass schwerwiegende Krampfanfälle einschließlich des Status Epilepticus zu Rhabdomyolyse, Multiorganfehlfunktion und Verbrauchskoagulopathie, teilweise mit tödlichem Ausgang, führen können. Ähnliche Fälle traten im Zusammenhang mit der Anwendung von Lamotrigin auf.

Folsäuremetabolismus

Lamotrigin ist ein schwacher Inhibitor der Dihydrofolatreduktase; infolgedessen ist während der Langzeittherapie die Möglichkeit einer Wechselwirkung mit dem Folsäurestoffwechsel nicht auszuschließen. Während der fortgesetzten Anwendung beim Menschen induziert Lamotrigin jedoch keine signifikanten Änderungen in der Hämoglobinkonzentration, im mittleren Erythrozytenvolumen oder dem Serum oder bei den Folsäurekonzentrationen in Erythrozyten bis zu einem Jahr oder bei den Folsäurekonzentrationen in Erythrozyten bis zu 5 Jahren.

Anwendung in Kombination mit hormonalen Kontrazeptiva

Auswirkungen hormonaler Kontrazeptiva auf die Wirksamkeit von Lamotrigin:

Eine Kombination aus Ethinylestradiol und Levonorgestrel (30 µg / 150 µg) hat eine Erhöhung der Clearance von Lamotrigin von ungefähr dem 2-fachen gezeigt (siehe Abschnitt 4.5). Eine Abnahme der Lamotriginplasmakonzentration führte zu einem Verlust der Kontrolle über Epilepsieanfälle. Nach entsprechender Aufdosierung können höhere Erhaltungsdosen von Lamotrigin (bis maximal zum 2-fachen) notwendig sein, um einen maximalen therapeutischen Erfolg zu erreichen. Bei Absetzen der hormonalen Kontrazeptiva kann die Clearance von Lamotrigin halbiert werden, was dosisbezogene unerwünschte Wirkungen hervorrufen kann. Die Patienten sollten im Hinblick darauf überwacht werden.

Bei Frauen, die nicht bereits einen Induktor der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen und die ein hormonales Kontra-

zeptivum einnehmen, das eine wirkstofffreie Woche vorsieht (z. B. eine „pillenfreie Woche“), steigt der Lamotriginspiegel während der wirkstofffreien Woche vorübergehend graduell an (siehe Abschnitt 4.2). Dieser Anstieg ist größer, wenn die Erhöhung der Lamotrigindosis in den Tagen vor oder während der wirkstofffreien Woche stattfindet. Nach Beginn der Behandlung mit dem hormonalen Kontrazeptivum fallen die Lamotriginspiegel wieder ab. Schwankungen der Lamotriginspiegel dieser Art werden nicht empfohlen.

Obwohl noch nicht nachgewiesen wurde, ob diese Erhöhungen oder Senkungen der Lamotriginspiegel zum Auftreten von dosisabhängigen Nebenwirkungen oder einem Verlust der Kontrolle über Epilepsieanfälle führen können, wird empfohlen, dass Patientinnen, die die Erhaltungsdosis von Lamotrigin einnehmen und mit der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums beginnen sollen, gleich ein hormonales Dauer-Kontrazeptivum erhalten und nicht ein Arzneimittel, das eine wirkstofffreie Woche vorsieht. Andere hormonale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien wurden nicht untersucht, obgleich diese eventuell in ähnlicher Weise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin beeinflussen.

Auswirkungen von Lamotrigin auf die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva:

In einer Interaktionsstudie mit 16 gesunden Probandinnen wurde nachgewiesen, dass die Gabe einer Kombination aus Lamotrigin und einem hormonalen Kontrazeptivum (Kombinationspräparat Ethinylestradiol / Levonorgestrel) zu einem mäßigen Anstieg in der Levonorgestrel-Clearance und Veränderungen in der Serumkonzentration des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des luteinisierenden Hormons (LH) führt (siehe Abschnitt 4.5). Der Einfluss dieser Änderungen auf die ovulatorische Aktivität des Eierstocks ist unbekannt. Jedoch kann die Möglichkeit, dass diese Änderungen in einer niedrigeren kontrazeptiven Wirksamkeit resultieren, bei manchen Patientinnen, die Hormonpräparate zusammen mit Lamotrigin einnehmen, nicht ausgeschlossen werden. Deshalb sollten Patientinnen aufgefordert werden, umgehend prämenstruelle Veränderungen, z.B. Durchbruchblutungen, zu berichten.

Nierenfunktionsstörungen

In Einzeldosis-Studien bei Probanden mit Nierenfunktionsstörungen im Endstadium waren die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin nicht signifikant verändert. Jedoch ist eine Akkumulation des Glucuronidmetaboliten zu erwarten; deshalb ist bei der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen Vorsicht geboten.

Leberfunktionsstörungen

Bei Patienten mit mäßigen (Child-Pugh Grad B) und schweren (Child-Pugh Grad C) Leberfunktionsstörungen wurde nachgewiesen, dass Anfangs- und Erhaltungsdosierungen um bis zu 75 % reduziert werden müssen. Bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist bei der Dosierung Vorsicht geboten.

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter und während einer Schwangerschaft sollten, wann immer möglich, Antikonvulsiva als Monotherapie einnehmen, da das Risiko von Fehlbildungen bei einer Kombinationstherapie mit anderen Antikonvulsiva erhöht sein kann.

Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

4.5 Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

UDP-Glucuronyltransferase wurde als das Enzym identifiziert, das für den Metabolismus von Lamotrigin verantwortlich ist. Es gibt keinen Nachweis, dass Lamotrigin eine klinisch signifikante Induktion oder Hemmung der oxidativ metabolisierenden Enzyme in der Leber verursacht, und es ist unwahrscheinlich, dass Wechselwirkungen zwischen Lamotrigin und Wirkstoffen, die durch Cytochrom-P450-Enzyme abgebaut werden, auftreten. Lamotrigin kann zwar seinen eigenen Metabolismus induzieren, aber dieser Effekt ist moderat und signifikante klinische Auswirkungen sind unwahrscheinlich.

Wirkung von Lamotrigin auf die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe

Antiepileptika

Es gibt Berichte von Störungen des Zentralen Nervensystems, einschließlich Kopfschmerzen, Übelkeit, verschwommenes Sehen, Schwindel, Doppelsehen und Koordinationsstörungen bei Patienten, die zusätzlich zu Lamotrigin Carbamazepin einnehmen. Diese Erscheinungen bessern sich gewöhnlich nach Verringerung der Carbamazepindosis.

Obgleich Änderungen in den Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika beschrieben wurden, konnte in kontrollierten Studien kein Einfluss von Lamotrigin auf die Plasmakonzentrationen anderer gleichzeitig eingenommener Antiepileptika festgestellt werden. In-vitro-Studien zeigen, dass Lamotrigin andere Antiepileptika nicht aus ihren Plasmaproteinbindungsstellen verdrängt.

Hormonale Kontrazeptiva

Auswirkungen von Lamotrigin auf hormonale Kontrazeptiva:

In einer Studie mit 16 weiblichen Probandinnen hatte eine Steady-state-Dosierung von 300 mg Lamotrigin keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik der Ethinylestradiolkomponente eines kombinierten oralen Kontrazeptivums. Es wurde ein mäßiger Anstieg der oralen Clearance der Levonorgestrelkomponente beobachtet. Die Konzentrationen von FSH, LH und Estradiol im Serum

während der Studie zeigten bei einigen Frauen einen teilweisen Rückgang der Unterdrückung der hormonellen Aktivität des Eierstocks. Der Einfluss des mäßigen Anstiegs der Clearance von Levonorgestrel und der Änderungen der Serumkonzentrationen von FSH und LH auf die ovulatorische Aktivität des Eierstocks ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4). Bei einigen Probandinnen wurde über Vaginalblutungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Auswirkungen von anderen Dosierungen von Lamotrigin als 300 mg/Tag wurden nicht untersucht, und es wurden keine Studien mit anderen Hormonpräparaten für Frauen durchgeführt.

Einfluss anderer Wirkstoffe auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin:

Antiepileptika, die wirkstoffabbauende Enzyme induzieren (wie z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon) beschleunigen die Metabolisierung von Lamotrigin und können Dosiserhöhungen notwendig machen (siehe Abschnitt 4.2). Die Halbwertszeit von Lamotrigin wird auf ca. 14 Stunden verkürzt; bei Kindern unter 12 Jahren auf ca. 7 Stunden.

Natriumvalproat, das mit Lamotrigin um die abbauenden Enzyme in der Leber konkurriert, reduziert den Metabolismus von Lamotrigin und erhöht die mittlere Halbwertszeit von Lamotrigin auf fast das 2-fache. Die Halbwertszeit von Lamotrigin wird auf ca. 70 Stunden verlängert; bei Kindern unter 12 Jahren auf 45-55 Stunden.

Tabelle 3: Auswirkungen anderer Arzneimittel auf die Glucuronidierung von Lamotrigin

Wirkstoffe, die die Glucuronidierung von Lamotrigin signifikant hemmen	Wirkstoffe, die die Glucuronidierung von Lamotrigin signifikant induzieren	Wirkstoffe, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren
Valproat	Carbamazepin	Lithium
	Phenytoin	Bupropion
	Primidon	Olanzapin
	Phenobarbital	Oxcarbazepin**
	Rifampicin***	
	Ethinylestradiol-Levonorgestrel-Kombination *	

* Andere hormonale Kontrazeptiva und Hormonersatztherapien wurden nicht untersucht, obgleich diese eventuell in ähnlicher Weise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin beeinflussen.

** In einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden, die eine Dosis von 200 mg/Tag Lamotrigin und 1200 mg/Tag Oxcarbazepin erhielten, zeigte

sich, dass die Mittelwerte für Spitzenplasmakonzentrationen (C_{max}) und AUC₀₋₂₄ von Lamotrigin im Steady-state im Vergleich zu Placebo um 2 % bzw. 8 % niedriger lagen.

Das 90 %-Konfidenzintervall zeigte, dass die Unterschiede für AUC₀₋₂₄ zwischen -22 % und +8 % und für C_{max} zwischen -15 % und +15 % lagen. Nebenwirkungen wurden unter Oxcarbazepin zusammen mit Lamotrigin häufiger berichtet, als bei der jeweiligen Monotherapie. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit und Schläfrigkeit.

*** In einer Studie mit 10 gesunden erwachsenen Männern erhöhte Rifampicin die Clearance und verkürzte die Halbwertszeit von Lamotrigin.

Hormonale Kontrazeptiva

Auswirkungen von hormonalen Kontrazeptiva auf Lamotrigin:

In einer Studie mit 16 weiblichen Probandinnen führte die orale Gabe eines Kombinationspräparates aus 30 µg Ethinylestradiol/150 µg Levonorgestrel zu einem ca. 2-fachen Anstieg der oralen Clearance von Lamotrigin, wodurch AUC und C_{max} von Lamotrigin um durchschnittlich 52 % bzw. 39 % sanken. Die Serumkonzentrationen von Lamotrigin stiegen während der wirkstofffreien Woche eines Zyklus (z. B. „pillenfreie“ Woche) graduell an, wobei die Lamotriginkonzentrationen vor der nächsten Lamotrigindosis am Ende der Woche ohne Wirkstoffaufnahme durchschnittlich um das ca. 2-fache höher lagen, als während der gleichzeitigen Einnahme.

Wenn die therapeutische Wirksamkeit von Lamotrigin unklar ist, obwohl Dosisanpassungen vorgenommen wurden, sollten nicht - hormonale empfängnisverhütende Methoden in Erwägung gezogen werden. Ärzte sollten bei Frauen, die während der Therapie mit Lamotrigin mit der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums beginnen oder es absetzen, geeignete klinische Maßnahmen ergreifen.

Psychoaktive Arzneimittel

Die Pharmakokinetik von Lithium hat sich nach der Gabe von 2 g Lithiumgluconat (wasserfrei), das zweimal täglich sechs Tage lang 20 gesunden Probanden eingenommen wurde, bei gleichzeitiger Gabe von 100 mg Lamotrigin pro Tag nicht verändert. Bei einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden reduzierten 15 mg Olanzapin AUC und C_{max} von Lamotrigin um durchschnittlich 24 % bzw. 20 %. Eine Auswirkung in dieser Größenordnung wird im Allgemeinen nicht als klinisch relevant eingestuft. 200 mg Lamotrigin beeinflussten die Pharmakokinetik von Olanzapin nicht. Die orale Gabe mehrerer Dosen Bupropion an 12 Probanden zeigte keine statistisch signifikanten Auswirkungen auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Lamotrigin und führte lediglich zu einem leichten Anstieg der AUC von Lamotriginlucuronid.

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



In-vitro-Untersuchungen zur Enzymhemmung zeigten, dass die Bildung des Hauptmetaboliten von Lamotrigin, des 2-N-Glucuronids, durch die gleichzeitige Gabe von Amitriptylin, Bupropion, Clonazepam, Haloperidol oder Lorazepam nur minimal beeinflusst wurde. Daten zur Bufuralolmetabolisierung von humanen Lebermikrosomen legen nahe, dass Lamotrigin die Clearance von Wirkstoffen, die hauptsächlich über das Enzym CYP2D6 ausgeschieden werden, nicht herabsetzt.

Die Ergebnisse von in-vitro-Untersuchungen lassen ebenfalls darauf schließen, dass die Clearance von Lamotrigin durch Clozapin, Fluoxetin, Phenelzin, Risperidon, Sertralin oder Trazodon wahrscheinlich nicht beeinflusst wird. Jedoch wurde berichtet, dass Sertralin die Lamotrigin-Toxizität durch Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Lamotrigin steigern kann.

Folsäure

Wechselwirkungen mit dem Folsäuremetabolismus (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6). Während der fortgesetzten Anwendung beim Menschen gab es keine signifikanten Änderungen in der Hämoglobinkonzentration, im mittleren Erythrozytenvolumen oder dem Serum oder bei den Folsäurekonzentrationen in roten Blutkörperchen bis zu einem Jahr oder bei den Folsäurekonzentrationen in den roten Blutkörperchen bis zu 5 Jahren.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft:

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. Ein Absetzen einer antiepileptischen Therapie sollte vermieden werden, da dies zu Durchbruchanfällen mit schwerwiegenden Folgen für die Schwangere und das ungeborene Kind führen kann.

Das Risiko von kongenitalen Fehlbildungen ist bei Nachkommen von Müttern, die mit Antiepileptika behandelt wurden, im Ver-

gleich mit der zu erwartenden Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung von ungefähr 3 %, um den Faktor 2 bis 3 erhöht. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenpalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte.

Eine Kombinationstherapie mit verschiedenen Antiepileptika ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden und daher sollte, wann immer möglich, die Form der Monotherapie gewählt werden.

Risiko im Zusammenhang mit Lamotrigin

Anhand von Daten aus epidemiologischen Studien mit insgesamt ca. 2000 Frauen, die Lamotrigin als Monotherapie während der Schwangerschaft eingenommen haben, kann ein erhöhtes Risiko für kongenitale Fehlbildungen nicht ausgeschlossen werden. Ein Register berichtete eine erhöhte Inzidenz von Lippen-Gaumen-Spalten. Andere Datensammlungen haben diese Erkenntnisse nicht bestätigt. Tierexperimentelle Studien haben eine Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Wenn eine Lamotrigin-Therapie während einer Schwangerschaft als notwendig erachtet wird, wird die niedrigstmögliche therapeutische Dosis empfohlen.

Lamotrigin hemmt geringfügig die Dihydrofolsäurereductase und könnte durch Senkung des Folsäurespiegels daher theoretisch zu einem erhöhten Risiko eines embryo-fetalen Schadens führen. Die Einnahme von Folsäure (in der für Schwangere üblichen Dosis) bei einer geplanten Schwangerschaft und während der Frühschwangerschaft **wird strengstens empfohlen.**

Körperliche Veränderungen während der Schwangerschaft können die Lamotriginspiegel und/oder die therapeutische Wirkung beeinflussen. Es liegen Berichte über erniedrigte Lamotriginplasmaspiegel und den Verlust der Kontrolle über die Anfälle während der Schwangerschaft vor. Während der Lamotrigintherapie sollte eine sorgfältige Überwachung der schwangeren Frau gewährleistet sein. Die Lamotriginplasmaspiegel sollten daher vor, während und nach der Schwangerschaft und ebenso um den

Zeitpunkt der Geburt überwacht werden. Wenn notwendig, muss die Dosis angepasst werden, um die Lamotriginplasmakonzentration auf das gleiche Niveau wie vor der Schwangerschaft zu bringen. Des Weiteren müssen dosisabhängige Wirkungen nach der Geburt überwacht werden.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Daten für die Anwendung von Lamotrigin in der Stillzeit vor.

Lamotrigin geht in die Muttermilch über und kann im gestillten Säugling Serumkonzentrationen erreichen, die im Bereich therapieüblicher Konzentrationen für die Mutter liegen. Mütter sollten daher nur nach sorgfältiger Nutzen-Risiko-Abwägung stillen oder das Stillen abbrechen. Wenn das Kind gestillt wird, sollte es auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

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

Zwei Studien mit Probanden haben gezeigt, dass sich die Wirkung von Lamotrigin auf visuelle Feinmotorik, Augenbewegungen, Körperbeherrschung und subjektive sedative Effekte nicht von Placebo unterscheidet.

In klinischen Studien mit Lamotrigin wurde über neurologische Nebenwirkungen wie Schwindel und Doppelsehen berichtet. Da Patienten individuell unterschiedlich auf eine antiepileptische Therapie ansprechen, sollten sie ihren Arzt bezüglich der Verkehrstüchtigkeit in Verbindung mit der Epilepsie befragen

4.8 Nebenwirkungen

Die nachfolgenden Angaben der Häufigkeiten wurden für die Klassifizierung der Nebenwirkungen verwendet:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)
- Sehr selten (≤ 1/10.000), nicht bekannt (auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen des Blutes- und des Lymphsystems					Blutbildveränderungen
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Schläfrigkeit, Schlaflosigkeit, Tremor, Nystagmus, Ataxie			Agitiertheit, Stehunsicherheit, Bewegungsstörungen, Verschlimmerung eines Parkinson-Syndroms, extrapyramidale Störungen, Choreoathetose, Anstieg der Anfallshäufigkeit ³
Augenerkrankungen	Doppelsehen, verschwommenes Sehen			Konjunktivitis	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Gastrointestinale Beschwerden, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall			

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten	Sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag ¹			Stevens-Johnson-Syndrom	Toxische epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen					Lupus-ähnliche Reaktionen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit		Interstitielle Nephritis	
Erkrankungen des Immunsystems					Überempfindlichkeitssyndrom
Leber- und Gallenerkrankungen					Erhöhung der Leberwerte, Leberfunktionsstörungen, Leberversagen ⁴
Psychiatrische Erkrankungen		Reizbarkeit	Aggressivität		Zuckungen, Halluzinationen, Verwirrtheit

¹ In doppelblinden klinischen Zusatzstudien traten bei bis zu 10 % der Patienten, die Lamotrigin einnahmen und bei 5 % der Patienten, die Placebo erhielten, Hautausschläge auf. Die Hautausschläge führten bei 2 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten zu Therapieabbruch. Der Hautausschlag, der meist makulopapulös erscheint, tritt in der Regel innerhalb der ersten acht Wochen nach Behandlungsbeginn auf und bildet sich nach dem Absetzen von Lamotrigin zurück (siehe Abschnitt 4.4).

Selten wurde vom Auftreten schwerwiegender, potentiell lebensbedrohlicher Hautausschläge, einschließlich des Stevens Johnson-Syndroms und der toxischen epidermalen Nekrolyse (Lyell-Syndrom) berichtet. Auch wenn diese Symptome bei den meisten Patienten nach dem Absetzen des Arzneimittels zurückgehen, bleiben bei einigen Patienten irreversible Vernarbungen zurück und einige seltene Fälle mit tödlichem Ausgang traten auf (siehe Abschnitt 4.4)

Die ungefähre Häufigkeit schwerwiegender Hautausschläge, die als SJS berichtet wurden, beträgt bei Erwachsenen und Jugendlichen etwa 1 zu 1000.

Das Risiko für Kinder unter 12 Jahren ist höher als bei Erwachsenen. Daten aus einer Anzahl von Studien lassen bei Kindern unter 12 Jahren auf eine Häufigkeit von Hautausschlägen, die eine stationäre Aufnahme erfordern, von 1 zu 300 bis 1 zu 100 schließen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Kindern kann das erstmalige Auftreten eines Hautausschlags fälschlicherweise für eine Infektion gehalten werden; der behandelnde Arzt sollte bei Kindern, die während der ersten acht Behandlungswochen Anzeichen eines Hautausschlags und Fieber entwickeln, die Möglichkeit einer Unverträglichkeitsreaktion auf den Wirkstoff in Betracht ziehen.

Zusätzlich scheint das Gesamtrisiko eines Hautausschlags in hohem Maß in Zusammenhang zu stehen mit:

- hohen Anfangsdosen von Lamotrigin und einem Überschreiten der empfohlenen Aufdosierungsschritte bei der Behandlung mit Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.2).
- der gleichzeitigen Anwendung von Valproat (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), die einen Hautausschlag entwickeln, müssen unverzüglich untersucht und Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, es sei denn, der Ausschlag ist eindeutig nicht auf das Arzneimittel zurückzuführen.

Hautausschlag wurde ebenfalls als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit verschiedenen systemischen Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssedemen und abnormalen Blut- und Leberwerten berichtet. Das Syndrom zeigt ein breites Spektrum an klinischen Schweregraden und kann selten zu Verbrauchskoagulopathie und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu berücksichtigen, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeit (z. B. Fieber, Lymphadenopathie) ohne Anzeichen eines Hautausschlags auftreten können. Der Patient muss darauf hingewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, falls sich entsprechende Anzeichen und Symptome entwickeln. Bei Auftreten der oben genannten Anzeichen oder Symptome muss der Patient sofort untersucht werden und Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, falls keine andere Ursache festgestellt werden kann.

² Blutbildveränderungen (einschließlich Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie und Agranulozytose) können sowohl in Verbindung mit dem Überempfindlichkeitssyndrom als auch alleine auftreten.

³ Es liegen Berichte vor, dass sich bei der Behandlung mit Lamotrigin bei Patienten mit vorbestehender Parkinsonerkrankung die Parkinson-Symptome verschlechtern können und dass es in Einzelfällen bei Patienten ohne diese Grunderkrankung zu extrapyramidalen Störungen und Choreaethose kommen kann.

⁴ Leberfunktionsstörungen treten für gewöhnlich in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf, jedoch wurden Einzelfälle ohne offensichtliche Anzeichen von Überempfindlichkeit berichtet.

Es gibt nur unzureichende Informationen über die Wirkung von Lamotrigin auf das Wachstum, die Entwicklung und auf die kognitiven Fähigkeiten von Kindern.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Es wurde über Fälle akuter Überdosierung mit 10- bis 20-facher Überschreitung der maximalen therapeutischen Dosis berichtet. Überdosierung führte zu Symptomen wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinsstörungen und Koma. Veränderungen im EKG können auftreten (geringe Verbreiterung des QRS-Komplexes und Verlängerung des PR-Intervalls).

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient ins Krankenhaus eingewiesen und einer geeigneten unterstützenden Therapie unterzogen werden. Wenn angezeigt, sollte eine Magenspülung durchgeführt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe:
Andere Antiepileptika

ATC Code: N03AX09

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



Wirkungsweise

Ergebnisse aus pharmakologischen Studien lassen darauf schließen, dass Lamotrigin anwendungsabhängig die spannungsbhängigen Natriumkanäle blockiert.

An kultivierten Neuronen bewirkt es eine anwendungs- und spannungsbhängige Blockade von andauernden repetitiven Entladungen und hemmt sowohl die pathologische Freisetzung von Glutamat (Aminosäure, die in der Entstehung von Anfällen eine Schlüsselrolle spielt), als auch die glutamatevozierten Salven von Aktionspotentialen.

Pharmakodynamik

In Studien zur Untersuchung der Auswirkungen von Wirkstoffen auf das zentrale Nervensystem ergaben sich keine Unterschiede der Ergebnisse zwischen einer Gruppe mit gesunden Probanden, denen eine Dosis von 240 mg Lamotrigin eingenommen wurde und Placebo, wogegen sowohl 1.000 mg Phenytoin als auch 10 mg Diazepam jeweils signifikant die visuelle feinmotorische Koordination und Augenbewegungen beeinträchtigten, Körperbewegungen vermehrten und subjektive sedative Effekte auslösten. In einer anderen Studie beeinträchtigte eine orale Einzeldosis von 600 mg Carbamazepin die visuelle feinmotorische Koordination und die Augenbewegungen signifikant, während Körperbewegungen und Herzrate stiegen, wohingegen sich die Ergebnisse mit Lamotrigin bei Dosierungen zwischen 150 mg und 300 mg nicht von Placebo unterschieden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Lamotrigin wird ohne signifikanten First-Pass-Metabolismus schnell und vollständig aus dem Darm resorbiert. Spitzenplasmakonzentrationen treten ca. 2,5 Stunden nach der Einnahme auf. Nach Mahlzeiten wird die maximale Konzentration nur geringfügig verzögert, aber das Ausmaß der Resorption ist unverändert. Die Pharmakokinetik verläuft bis zu Dosen von 450 mg – die höchste untersuchte Einzeldosis – linear. Es gibt beträchtliche interindividuelle Schwankungen in den Steady-state -Maximalkonzentrationen, jedoch schwanken die individuellen Konzentrationen nur sehr gering.

Verteilung

Die Plasmaproteinbindung beträgt etwa 55 %. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass die Verschiebung von Plasmaproteinen zu Toxizität führt. Das Verteilungsvolumen beträgt 0,92 bis 1,22 l/kg.

Metabolismus

UDP-Glucuronyltransferase wurde als das Enzym identifiziert, das für den Metabolismus von Lamotrigin verantwortlich ist. In einer Studie an Patienten mit dem Gilbert-Syndrom war die mittlere scheinbare Clearance im Vergleich zur Kontrollgruppe um 32 % reduziert, jedoch lagen die Werte in dem Bereich, der für die Allgemeinbevölkerung ermittelt wurde.

Lamotrigin induziert dosisabhängig seinen eigenen Abbau in moderatem Ausmaß. Es gibt jedoch keinen Nachweis, dass Lamotrigin die Pharmakokinetik anderer Antiepileptika beeinflusst und die Daten lassen darauf schließen, dass Wechselwirkungen zwischen Lamotrigin und Wirkstoffen, die über Cytochrom P450-Enzyme metabolisiert werden, unwahrscheinlich sind.

Elimination

Bei gesunden Probanden beträgt die mittlere Clearance im Steady-state 39 ± 14 ml/min. Die Clearance von Lamotrigin erfolgt überwiegend durch Metabolisierung und anschließende Ausscheidung der glucuronidierten Metaboliten im Urin. Weniger als 10 % werden unverändert mit dem Urin ausgeschieden. Nur ungefähr 2 % des arzneimittelbezogenen Stoffes werden über den Stuhl ausgeschieden. Die Clearance und die Halbwertszeit sind unabhängig von der Dosis. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit beträgt bei gesunden Erwachsenen 24 bis 35 Stunden.

Die Halbwertszeit von Lamotrigin wird beträchtlich von der Begleitmedikation beeinflusst. Wenn Lamotrigin zusammen mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wie Carbamazepin und Phenytoin eingenommen wird, sinkt die mittlere Halbwertszeit auf ca. 14 Stunden und wird bei alleiniger Komedikation mit Natriumvalproat im Durchschnitt auf ca. 70 Stunden erhöht (siehe Abschnitt 4.2).

Spezielle Patientengruppen

Kinder

Die Clearance bezogen auf das Körpergewicht ist bei Kindern bis zu 12 Jahren höher als bei Erwachsenen, wobei Kinder bis zu fünf Jahren die höchsten Werte aufweisen. Die Halbwertszeit von Lamotrigin ist bei Kindern mit einem mittleren Wert von ca. 7 Stunden generell kürzer als bei Erwachsenen, wenn es zusammen mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wie Carbamazepin und Phenytoin eingenommen wird und steigt auf mittlere Werte von 45 bis 50 Stunden bei alleiniger Komedikation mit Natriumvalproat (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten

Pharmakologische Studien mit Lamotrigin bei 12 gesunden älteren Probanden im Alter zwischen 65 und 76 Jahren sowie 12 jüngeren Probanden im Alter zwischen 26 und 38 Jahren, die eine Einzeldosis mit 150 mg erhielten, ergaben, dass die durchschnittliche Plasmaclearance in der Gruppe der älteren Probanden um ca. 37 % niedriger war. Jedoch liegt die mittlere Clearance bei den Älteren (0,39 ml/min/kg) im Bereich der mittleren Clearance-Werte (0,31 bis 0,65 ml/min/kg), die in 9 Studien an jüngeren Erwachsenen nach Einzeldosen von 30 bis 450 mg erhalten wurden. Eine populationspharmakokinetische Analyse mit jungen und älteren Patienten (einschließlich 12 älteren Probanden aus der pharmakokinetischen Studie und 13 älteren Epilepsiepatienten aus klinischen Monotherapiestudien) ergab,

dass sich die Clearance von Lamotrigin nicht in einem klinisch relevanten Ausmaß verändert hat. Nach Einzeldosen nahm die scheinbare Clearance von 35 ml/min in einem Alter von 20 Jahren auf 31 ml/min in einem Alter von 70 Jahren um 12 % ab. Nach 48 Behandlungswochen betrug die Abnahme 10 %, von 41 ml/min bei der jüngeren Gruppe auf 37 ml/min bei der älteren Gruppe. Derzeit gibt es keine spezifischen Studien über die Pharmakokinetik von Lamotrigin bei älteren Epilepsiepatienten.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es gibt keine Erfahrungen in der Behandlung von Patienten mit Nierenfunktionsstörungen mit Lamotrigin. Pharmakokinetische Studien mit einer Einzeldosis bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen zeigen, dass die Pharmakokinetik von Lamotrigin wenig beeinflusst wird, dass aber die Plasmakonzentration des Hauptmetaboliten (Glucuronid) bedingt durch die reduzierte renale Clearance um fast das 8-fache steigt.

Eingeschränkte Leberfunktion

Mit 24 Patienten mit unterschiedlich stark ausgeprägter Leberfunktionsstörung und 12 gesunden Probanden als Kontrollgruppe wurde eine pharmakokinetische Einzeldosisstudie durchgeführt. Die mittlere scheinbare Clearance von Lamotrigin betrug bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Grad A, B oder C (Child-Pugh- Klassifizierung) 0,31, 0,24 und 0,10 ml/min/kg im Vergleich zu 0,34 ml/min/kg bei der Kontrollgruppe. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen Grad B oder C sollten grundsätzlich geringere Dosen eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.2).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Nagetieren und Kaninchen wurden keine teratogenen Wirkungen, jedoch ein vermindertes Körpergewicht der Feten und eine verzögerte skeletale Ossifikation bei einer Exposition beobachtet, die unterhalb oder nahe der zur erwartenden klinischen Exposition lag. Da aufgrund der Maternaltoxizität keine höheren Dosen an Tieren getestet werden konnten, wurde das teratogene Potential von Lamotrigin oberhalb der klinischen Exposition nicht beschrieben.

Bei Ratten wurde eine erhöhte fetale und postnatale Mortalität beobachtet, wenn Lamotrigin zu einem späteren Zeitpunkt der Gestation (Tag 15-20) eingenommen wurde. Diese Auswirkungen wurden bei der zu erwartenden klinischen Exposition beobachtet.

Tierexperimentelle Studien zeigten keine Beeinträchtigung der Fertilität durch Lamotrigin. Lamotrigin senkte bei Ratten die fetalen Folsäurepiegel. Folsäuremangel wird beim Tier wie beim Menschen mit einem erhöhten Risiko kongenitaler Fehlbildungen in Zusammenhang gebracht.

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten



6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Mikrokristalline Cellulose
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A)
(Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
Povidon K30
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Talkum
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVdC/Aluminium-Folie

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten

Es sind Packungen mit 50 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Tabletten im Handel erhältlich

LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten

Es sind Packungen mit 50 (N1), 100 (N2) und 200 (N3) Tabletten im Handel erhältlich

LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten

Es sind Packungen mit 100 (N2) und 200 (N3) Tabletten im Handel erhältlich

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Basics GmbH
Hemmelrather Weg 201
D-51377 Leverkusen
Tel.: 0214-40399-0
Fax: 0214-40399-199
EMail: info@ranbaxy.de
Internet: www.basics.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

LAMOTRIGIN BASICS 50 mg Tabletten:
68315.00.00

LAMOTRIGIN BASICS 100 mg Tabletten
68316.00.00

LAMOTRIGIN BASICS 200 mg Tabletten
68317.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

06.11.2007

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2008

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig