

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lamotrigin Genericon 25 mg lösliche Tabletten  
Lamotrigin Genericon 50 mg lösliche Tabletten  
Lamotrigin Genericon 100 mg lösliche Tabletten  
Lamotrigin Genericon 200 mg lösliche Tabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Lamotrigin Genericon 25 mg: Jede lösliche Tablette enthält 25 mg Lamotrigin.  
Lamotrigin Genericon 50 mg: Jede lösliche Tablette enthält 50 mg Lamotrigin.  
Lamotrigin Genericon 100 mg: Jede lösliche Tablette enthält 100 mg Lamotrigin.  
Lamotrigin Genericon 200 mg: Jede lösliche Tablette enthält 200 mg Lamotrigin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette zur Herstellung einer Suspension bzw. Kautablette.

Lamotrigin Genericon 25 mg sind runde, flache, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit der Prägung „25“.

Lamotrigin Genericon 50 mg sind runde, flache, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit der Prägung „50“.

Lamotrigin Genericon 100 mg sind runde, flache, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit der Prägung „100“.

Lamotrigin Genericon 200 mg sind runde, flache, weiße bis gebrochen weiße Tabletten mit der Prägung „200“.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

##### Epilepsie

##### Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren

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

##### Bipolare Störung

##### Erwachsene ab 18 Jahren

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

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

## 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Lamotrigin Genericon kann 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 zu verabreichen.

Wenn die berechnete Dosis von Lamotrigin (z.B. für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion) nicht in ganzen Tabletten verabreicht werden kann, ist die nächst niedrigere Dosis, die in ganzen Tabletten gegeben werden kann, zu verabreichen.

### Wiederaufnahme der Therapie

Der verschreibende Arzt hat bei Wiederaufnahme der Therapie bei Patienten, die Lamotrigin aus irgendeinem Grund abgesetzt haben, abzuwägen, ob eine schrittweise Steigerung bis zur Erhaltungsdosis erforderlich ist, da das Risiko für einen schweren Hautausschlag 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 ist eine schrittweise Dosissteigerung bis zur Erhaltungsdosis in Betracht zu ziehen. Wenn der zeitliche Abstand seit dem Absetzen von Lamotrigin mehr als fünf Halbwertszeiten (siehe Abschnitt 5.2) beträgt, ist Lamotrigin generell gemäß dem entsprechenden Dosierungsschema bis zur Erhaltungsdosis schrittweise aufzudosieren.

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

### Epilepsie

Die empfohlene Dosissteigerung und die Erhaltungsdosen für Erwachsene und Jugendliche ab 13 Jahren (Tabelle 1) sind im Folgenden angegeben. Die für den Behandlungsbeginn und für die anschließende Dosissteigerung empfohlenen Dosen sind wegen des Risikos für Hautausschläge nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn eine Begleitmedikation mit Antiepileptika abgesetzt wird oder andere Antiepileptika/Arzneimittel den Lamotrigin-haltigen Behandlungsschemata hinzugefügt werden, ist zu berücksichtigen, 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
<b>Monotherapie:</b>	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 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.
<b>Zusatztherapie MIT Valproat</b> (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema ist mit Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation anzuwenden.	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.
<b>Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin</b> (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema ist ohne Valproat anzuwenden, 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.
<b>Zusatztherapie OHNE Valproat und OHNE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin</b> (siehe Abschnitt 4.5):			
Dieses Dosierschema ist mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, 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), ist das Behandlungsschema anzuwenden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird.			

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

#### Kinder unter 13 Jahren

Das Arzneimittel wird für Kinder dieser Altersklasse nicht empfohlen, da es nicht in den geeigneten Stärken verfügbar ist.

#### 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 2). Danach können andere psychotrope Arzneimittel und/oder Antiepileptika abgesetzt werden, falls klinisch

indiziert (Tabelle 3). Die Dosisanpassungen nach Zugabe anderer psychotroper Arzneimittel und/oder von Antiepileptika sind ebenfalls im Folgenden angeführt (Tabelle 4). Die für den Behandlungsbeginn und für die anschließende Dosissteigerung empfohlenen Dosen sind wegen des Risikos für Hautausschläge nicht zu überschreiten (siehe Abschnitt 4.4).

*Tabelle 2: 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)*
<b>Monotherapie mit Lamotrigin ODER Zusatztherapie OHNE Valproat und OHNE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):</b>				
Dieses Dosierschema ist mit anderen Arzneimitteln anzuwenden, 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.
<b>Zusatztherapie MIT Valproat (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5):</b>				
Dieses Dosierschema ist mit Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation anzuwenden.	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.
<b>Zusatztherapie OHNE Valproat und MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin (siehe Abschnitt 4.5):</b>				
Dieses Dosierschema ist ohne Valproat anzuwenden, aber mit:  Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital	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

Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir				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), ist das Behandlungsschema anzuwenden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird.				

\*Die stabilisierende Zieldosis ist abhängig vom klinischen Ansprechen.

*Tabelle 3: Erwachsene ab 18 Jahren – stabilisierende Gesamterhaltungsdosis pro Tag nach Absetzen gleichzeitig verabreichter Arzneimittel bei der Behandlung der bipolaren Störung*

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

Behandlungsschema	Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor dem Absetzen)	Woche 1 (beginnend mit dem Absetzen)	Woche 2	Ab Woche 3*
<b>Absetzen von Valproat</b> (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:				
Bei Absetzen von Valproat wird die stabilisierende Dosis verdoppelt, jedoch um nicht mehr als 100 mg/Woche.	100 mg/Tag	200 mg/Tag	Erhaltung dieser Dosis (200 mg/Tag) (aufgeteilt in zwei Einzeldosen)	
	200 mg/Tag	300 mg/Tag	400 mg/Tag	Erhaltung dieser Dosis (400 mg/Tag)
<b>Absetzen von Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin</b> (siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:				
Dieses Dosierschema ist anzuwenden, wenn die folgenden Arzneimittel abgesetzt werden:  Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	400 mg/Tag	400 mg/Tag	300 mg/Tag	200 mg/Tag
	300 mg/Tag	300 mg/Tag	225 mg/Tag	150 mg/Tag
	200 mg/Tag	200 mg/Tag	150 mg/Tag	100 mg/Tag
<b>Absetzen von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin NICHT signifikant hemmen oder induzieren</b> (siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema ist anzuwenden, wenn andere Arzneimittel abgesetzt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200 mg/Tag, aufgeteilt in zwei Einzeldosen) (Dosisbereich 100–400 mg/Tag)			

Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), ist die Dosis des jeweiligen Arzneimittels beizubehalten und die Lamotrigindosis an die klinische Reaktion anzupassen.

\*Die Dosis kann bei Bedarf auf 400 mg/Tag erhöht werden.

*Tabelle 4: Erwachsene ab 18 Jahren – Anpassung der täglichen Lamotrigin-Dosis nach Zugabe anderer Arzneimittel bei der Behandlung der bipolaren Störung*

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

Behandlungsschema	Gegenwärtige stabilisierende Lamotrigin-Dosis (vor der Zugabe)	Woche 1 (beginnend mit der Zugabe)	Woche 2	Ab Woche 3
<b>Zugabe von Valproat</b> (Hemmer der Glucuronidierung von Lamotrigin – siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:				
Dieses Dosierschema ist anzuwenden, wenn Valproat unabhängig von weiterer Begleitmedikation hinzugefügt wird.	200 mg/Tag	100 mg/Tag	Erhaltung dieser Dosis (100 mg/Tag)	
	300 mg/Tag	150 mg/Tag	Erhaltung dieser Dosis (150 mg/Tag)	
	400 mg/Tag	200 mg/Tag	Erhaltung dieser Dosis (200 mg/Tag)	
<b>Zugabe von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin induzieren, bei Patienten, die Valproat NICHT einnehmen</b> (siehe Abschnitt 4.5), in Abhängigkeit von der ursprünglichen Lamotrigin-Dosis:				
Dieses Dosierschema ist anzuwenden, wenn die folgenden Arzneimittel ohne Valproat hinzugefügt werden:  Phenytoin Carbamazepin Phenobarbital Primidon Rifampicin Lopinavir/Ritonavir	200 mg/Tag	200 mg/Tag	300 mg/Tag	400 mg/Tag
	150 mg/Tag	150 mg/Tag	225 mg/Tag	300 mg/Tag
	100 mg/Tag	100 mg/Tag	150 mg/Tag	200 mg/Tag
<b>Zugabe von Arzneimitteln, die die Glucuronidierung von Lamotrigin NICHT signifikant hemmen oder induzieren</b> (siehe Abschnitt 4.5):				
Dieses Dosierschema ist anzuwenden, wenn andere Arzneimittel hinzugefügt werden, die die Glucuronidierung von Lamotrigin nicht signifikant hemmen oder induzieren.	Erhaltung der bei der Dosissteigerung erreichten Zieldosis (200 mg/Tag; Dosisbereich 100–400 mg/Tag)			
Bei Patienten, die Arzneimittel einnehmen, deren pharmakokinetische Wechselwirkungen mit Lamotrigin derzeit nicht bekannt sind (siehe Abschnitt 4.5), ist das Behandlungsschema anzuwenden, das für die gleichzeitige Therapie mit Valproat empfohlen wird.				

*Absetzen von Lamotrigin bei Patienten mit bipolarer Störung*

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

#### Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

Lamotrigin wird 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 Lamotrigin bei speziellen Patientengruppen

##### Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen

Die gleichzeitige Anwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol/Levonorgestrel (30 µg/150 µg) mit Lamotrigin erhöht die Clearance von Lamotrigin um ca. das Zweifache, was zu einer Abnahme des Lamotriginspiegels 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 des Lamotriginspiegels beobachtet. Dosisabhängige Nebenwirkungen können nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl in Erwägung zu ziehen (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen bis auf das Zweifache erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es wird empfohlen, ab dem Beginn der Einnahme des hormonellen Kontrazeptivums die Lamotrigindosis jede Woche je nach dem individuellen klinischen Ansprechen um 50 bis 100 mg/Tag zu erhöhen. Die Dosissteigerungen sollen 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, ist die Dosis anzupassen. Bei Frauen, die ein hormonelles Kontrazeptivum nehmen, bei dem eine Woche aus einer inaktiven Behandlung besteht („pillenfreie Woche“), ist der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus, zu überwachen. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl in Erwägung zu ziehen (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen um bis zu 50 % reduziert werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es wird empfohlen, die tägliche Dosis von Lamotrigin schrittweise jede Woche um 50–100 mg (wobei pro Woche 25 % der gesamten Tagesdosis nicht überschritten werden sollen) 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“), ist der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus, zu überwachen. Blutproben zur Beurteilung des Lamotriginspiegels nach dauerhafter Beendigung der Anwendung des hormonellen Kontrazeptivums sind nicht in der ersten Woche nach Absetzen der Pille zu entnehmen.

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

Die Dosissteigerung hat entsprechend den in den Tabellen angegebenen üblichen Dosierungsempfehlungen zu erfolgen.

*Beginn und Beendigung der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva bei Patientinnen, die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin MIT Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen*  
Eine Anpassung der empfohlenen Erhaltungsdosis von Lamotrigin ist möglicherweise nicht erforderlich.

#### Anwendung gemeinsam mit Atazanavir/Ritonavir

Wenn Lamotrigin zu einer bestehenden Atazanavir/Ritonavir Behandlung gegeben wird, ist keine Änderung bei der Aufdosierung von Lamotrigin notwendig.  
Bei Patienten die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin *und KEINE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen*, kann eine höhere Lamotrigindosis notwendig sein, wenn Atazanavir/Ritonavir hinzugefügt wird. Bei Abbrechen der Atazanavir/Ritonavir Therapie ist die Lamotrigindosis wieder entsprechend zu reduzieren. Um festzustellen, ob die Lamotrigindosis angepasst werden muss, ist der 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 zu kontrollieren.

#### Anwendung gemeinsam mit Lopinavir/Ritonavir

Wenn Lamotrigin zu einer bestehenden Lopinavir/Ritonavir Behandlung gegeben wird, dürfte keine Änderung bei der Aufdosierung von Lamotrigin notwendig sein.  
Bei Patienten die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin *und KEINE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen*, kann eine höhere Lamotrigindosis notwendig sein, wenn Lopinavir/Ritonavir hinzugefügt wird. Bei Abbrechen der Lopinavir/Ritonavir Therapie ist die Lamotrigindosis wieder entsprechend zu reduzieren. Um festzustellen, ob die Lamotrigindosis angepasst werden muss, ist der Plasmaspiegel von Lamotrigin vor dem Zufügen bzw. Absetzen von Lopinavir/Ritonavir und über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Zufügen bzw. Absetzen von Lopinavir/Ritonavir zu kontrollieren.

#### Ältere Patienten (über 65 Jahre)

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

#### Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Die Verabreichung von Lamotrigin an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion hat mit Vorsicht zu erfolgen. Bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz haben die Anfangsdosen von Lamotrigin auf den gleichzeitig verabreichten Arzneimitteln zu 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 sind 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 % zu reduzieren. Die Steigerungs- und die Erhaltungsdosen sind dem klinischen Ansprechen anzupassen (siehe Abschnitt 5.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Hautausschläge

Es liegen Berichte über unerwünschte Hautreaktionen vor, die im Allgemeinen innerhalb der ersten acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lamotrigin auftraten. Die Mehrzahl der Hautausschläge ist leicht und selbstlimitierend, jedoch wurde auch über schwere Hautausschläge berichtet, die eine stationäre Behandlung und das Absetzen von Lamotrigin erforderlich machten. Dazu gehören potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen wie das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und eine Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS); auch bekannt als Hypersensitivitätssyndrom (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 1 000 Patienten). In klinischen Studien mit Patienten mit bipolarer Störung lag die Inzidenz schwerer Hautausschläge bei etwa 1 von 1 000.

Das Risiko für schwere 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. Bei Kindern, die während der ersten acht Behandlungswochen Anzeichen eines Hautausschlages und Fieber entwickeln, ist die Möglichkeit einer Reaktion auf die Therapie mit Lamotrigin in Betracht zu ziehen.

Außerdem scheint das Risiko für einen Hautausschlag 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 Individuen mit asiatischer (primär Han-chinesischer und thailändischer) Herkunft mit einem Risiko für die Entstehung von SJS/TEN verbunden ist, wenn diese Patienten mit Lamotrigin behandelt werden. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten HLA-B\*1502 positiv sind, soll die Anwendung von Lamotrigin sorgfältig abgewogen werden.

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), die einen Hautausschlag entwickeln, sind umgehend zu untersuchen und Lamotrigin ist sofort abzusetzen, es sei denn, der Hautausschlag steht eindeutig nicht mit der Lamotrigintherapie in Zusammenhang. Es wird empfohlen, die Therapie mit Lamotrigin bei Patienten, die Lamotrigin aufgrund eines in Zusammenhang mit der vorangegangenen Behandlung aufgetretenen Hautausschlages abgesetzt haben, nicht erneut zu beginnen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko.

Wenn der Patient ein Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), eine toxische epidermale Nekrolyse (TEN) oder ein Arzneimittelexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) entwickelt hat, darf die Behandlung zu keinem Zeitpunkt wieder aufgenommen werden.

Über Hautausschläge wurde auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms (DRESS) mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödemen, abnormen Blut-, Leber- und Nierenwerten und aseptischer Meningitis (siehe Abschnitt 4.8). Das Syndrom zeigt ein breites Spektrum klinischer Ausprägung und kann in seltenen Fällen zu

disseminierter intravaskulärer Gerinnung und Multiorganversagen führen. Es ist wichtig zu beachten, dass frühe Manifestationen von Überempfindlichkeitsreaktionen (z.B. Fieber, Lymphadenopathie) ohne Anzeichen eines Hautausschlages auftreten können.

Bei Auftreten derartiger Symptome ist der Patient daher umgehend zu untersuchen und Lamotrigin sofort abzusetzen, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann.

Patienten sind über die Anzeichen und Symptome von diesen Hautreaktionen aufzuklären und diesbezüglich zu überwachen. Das Risiko für das Auftreten eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse ist in den ersten Behandlungswochen am größten. Das beste Behandlungsergebnis eines Stevens-Johnson-Syndroms oder einer toxischen epidermalen Nekrolyse wird durch frühzeitige Diagnose und unverzügliches Absetzen jedes verdächtigen Arzneimittels erzielt. Frühzeitiges Absetzen steht mit einer besseren Prognose in Zusammenhang.

Die Behandlung mit Lamotrigin ist zu beenden, wenn Anzeichen oder Symptome eines Stevens-Johnson-Syndroms, einer toxischen epidermalen Nekrolyse (z.B. progressiver Hautausschlag mit Blasen oder Schleimhautläsionen) oder eines Überempfindlichkeitssyndroms vorliegen.

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 ist daher bei Patienten, die auf Grund einer mit Lamotrigin assoziierten Meningitis das Präparat abgesetzt haben, nicht wieder anzuwenden.

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 Auftreten auf. Bei Verdacht auf eine mit Lamotrigin assoziierte Lichtempfindlichkeit bei einem Patienten, der Zeichen von Lichtempfindlichkeit (wie etwa starkem Sonnenbrand) aufweist, ist ein Absetzen der Behandlung in Erwägung zu ziehen. Wenn ein Fortsetzen der Behandlung mit Lamotrigin als klinisch gerechtfertigt erachtet wird, ist der Patient anzuweisen, 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 sind über die Symptome in Zusammenhang mit HLH zu informieren und darauf hinzuweisen, 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 und klinische Verschlechterung

Über Suizidgedanken und -versuche wurde bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Metaanalyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko für Suizidgedanken und -versuche (siehe auch Abschnitt 5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos bei der Einnahme von Lamotrigin nicht aus.

Patienten sind daher auf Anzeichen von Suizidgedanken und -versuchen zu überwachen und eine entsprechende Therapie ist in Betracht zu ziehen. Patienten (und deren Betreuer) müssen 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 Lamotrigin einnehmen oder nicht. Deshalb sind Patienten, die Lamotrigin zur Behandlung einer bipolaren Störung erhalten, insbesondere zu Beginn einer Behandlung oder bei Dosisanpassungen engmaschig auf eine klinische Verschlechterung (einschließlich der Entwicklung neuer Symptome) und auf Suizidalität zu überwachen. 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 für Suizidgedanken oder -versuche erhöht sein. Sie sind daher während der Behandlung sorgfältig zu überwachen.

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

### Hormonelle Kontrazeptiva

#### *Beeinflussung der Wirksamkeit von Lamotrigin durch hormonelle Kontrazeptiva*

Die gleichzeitige Anwendung einer Kombination aus Ethinylestradiol/Levonorgestrel (30 µg/150 µg) mit Lamotrigin erhöht die Clearance von Lamotrigin um ca. das Zweifache, was zu einer Abnahme des Lamotriginspiegels führt (siehe Abschnitt 4.5). Eine Abnahme des Lamotriginspiegels 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 sind die Patientinnen diesbezüglich zu überwachen.

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 des Lamotriginspiegels. Diese Anstiege sind größer, wenn in den Tagen vor oder während der Woche der inaktiven Behandlung die Lamotrigindosis erhöht wird. Schwankungen des Lamotriginspiegels in dieser Größenordnung können mit Nebenwirkungen verbunden sein. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl in Erwägung zu ziehen (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden).

Die Wechselwirkungen zwischen anderen oralen Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapien und Lamotrigin wurden nicht untersucht, obgleich diese möglicherweise die pharmakokinetischen Parameter von Lamotrigin in ähnlicher Weise beeinflussen.

#### *Beeinflussung der Wirksamkeit hormoneller Kontrazeptiva durch Lamotrigin*

Eine Wechselwirkungsstudie mit 16 gesunden Probandinnen hat gezeigt, dass bei gleichzeitiger Verabreichung von Lamotrigin und einem hormonellen kontrazeptiven Kombinationspräparat (Ethinylestradiol/Levonorgestrel) die Levonorgestrel-Clearance mäßig ansteigt und sich die FSH- und LH-Spiegel im Serum ändern (siehe Abschnitt 4.5). Der Einfluss dieser Änderungen auf die Ovulationsaktivität in den Ovarien ist nicht bekannt. Jedoch kann die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass diese Änderungen bei einigen Patientinnen, die Hormonpräparate zusammen mit Lamotrigin einnehmen, zu einer Verminderung der kontrazeptiven Wirksamkeit führen. Daher sind Patientinnen aufzufordern, 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 hat die Behandlung von Patienten mit Niereninsuffizienz mit Vorsicht zu erfolgen, da eine Anreicherung des Glucuronidmetaboliten erwartet wird.

### Patienten, die andere Lamotrigin-haltige Präparate einnehmen

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

### 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 ist 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 abzuwägen. Wenn Lamotrigin bei diesen Patienten klinisch gerechtfertigt ist, ist vor Beginn der Behandlung mit Lamotrigin eine Konsultation eines Kardiologen in Betracht zu ziehen.

### Entwicklung von Kindern

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

### Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit Epilepsie

Wie bei anderen Antiepileptika kann das plötzliche Absetzen von Lamotrigin Rebound-Anfälle hervorrufen. Daher ist die Dosis von Lamotrigin schrittweise über einen Zeitraum von 2 Wochen zu reduzieren, 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 für suizidale Gedanken und suizidales Verhalten verbunden.

##### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält eine Quelle für Phenylalanin. Es kann für Patienten mit Phenylketonurie schädlich sein.

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

#### **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 auch den Metabolismus von Lamotrigin verstärken.

Es gibt keinen Hinweis darauf, 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 signifikante Auswirkung auf die Lamotrigin-Konzentration haben, sind in Tabelle 5 dargestellt. Eine genaue Dosierungsanleitung für diese Arzneimittel ist in Abschnitt 4.2 zu finden. 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 5: Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Konzentration von Lamotrigin*

<b>Arzneimittel, die die Konzentration von Lamotrigin erhöhen</b>	<b>Arzneimittel, die die Konzentration von Lamotrigin verringern</b>	<b>Arzneimittel, die eine geringe oder keine Wirkung auf die Konzentration von Lamotrigin haben</b>
Valproat	Atazanavir/Ritonavir* Carbamazepin Ethinylestradiol/Levonorgestrel-Kombinationen*	Aripiprazol Bupropion Felbamat Gabapentin

	Lopinavir/Ritonavir Phenobarbital Phenytoin Primidon Rifampicin	Lacosamid Levetiracetam Lithium Olanzapin Oxcarbazepin Paracetamol Perampanel Pregabalin Topiramate Zonisamid
--	-----------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

\* Für Dosierungsempfehlungen (siehe Abschnitt 4.2) und für Frauen, die hormonelle Kontrazeptiva einnehmen, siehe auch hormonelle Kontrazeptiva in 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, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (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, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Bei Patienten, die nach Beginn 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 1 200 mg Oxcarbazepin anwendeten, nicht den Metabolismus von Lamotrigin und umgekehrt veränderte Lamotrigin nicht den Metabolismus von Oxcarbazepin. Deshalb ist bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Oxcarbazepin erhalten, das Behandlungsschema wie für eine Lamotrigin Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden schien Felbamat (1 200 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.

Topiramamat änderte die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin nicht. Die Verabreichung von Lamotrigin führte zu einem Anstieg der Topiramamatkonzentrationen um 15 %.

In einer Studie mit Epilepsiepatienten hatte die gleichzeitige Gabe von Zonisamid (200 bis 400 mg/Tag) und Lamotrigin (150 bis 500 mg/Tag) über 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 placebokontrollierten 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 Olanzapin die AUC und  $C_{max}$  von Lamotrigin um durchschnittlich 24 % bzw. 20 %. 200 mg Lamotrigin veränderten nicht die Pharmakokinetik von Olanzapin.

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 über Somnolenz im Vergleich zu 1 von 20 Probanden, wenn Risperidon allein verabreicht wurde, und zu keinem, wenn Lamotrigin allein verabreicht wurde.

In einer Studie mit 18 erwachsenen Patienten mit Bipolar-I-Störung unter Lamotrigintherapie (100-400 mg/Tag) wurde die Dosis von Aripiprazol von 10 mg/Tag auf eine Zieldosis von 30 mg/Tag im Verlauf von 7 Tagen gesteigert und dann 7 Tage lang einmal 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, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (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, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (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 100 mg) um durchschnittlich 32 % beziehungsweise 6 %. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Atazanavir/Ritonavir behandelt werden, hat die entsprechende Dosierungsempfehlung zur Anwendung zu 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<sub>50</sub> Wert von 53,8. Gleichzeitige Verabreichung von Lamotrigin mit renal ausgeschiedenen Arzneimitteln, die Substrate von OCT 2 sind (z.B. Metformin, Gabapentin und Vareniclin), können zu erhöhten Plasmaspiegeln dieser Produkte führen. Die klinische Bedeutung wurde nicht genau definiert, dessen ungeachtet ist bei Patienten, die zusätzlich diese Arzneimittel nehmen, Vorsicht geboten.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Risiko im Zusammenhang mit Antiepileptika im Allgemeinen

Bei Frauen im gebärfähigen Alter hat eine Beratung durch den Facharzt zu erfolgen. Wenn eine Frau plant, schwanger zu werden, ist die Notwendigkeit einer antiepileptischen Therapie zu überdenken. Bei Frauen, die wegen ihrer Epilepsie behandelt werden, ist ein plötzliches Absetzen der antiepileptischen Therapie zu vermeiden, da dies zu Durchbruchanfällen mit schwerwiegenden Folgen für die Mutter und das ungeborene Kind führen kann.

Eine Monotherapie ist, wenn möglich, zu bevorzugen, 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 8 700) 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 kann daher theoretisch durch Senkung der Folsäurespiegel zu einem erhöhten Risiko für eine embryofetale Schädigung führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Planung einer Schwangerschaft und während der Frühschwangerschaft kann die Einnahme von Folsäure in Betracht gezogen werden.

Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können den Lamotriginspiegel und/oder die therapeutische Wirkung beeinflussen. Es gab Berichte über einen erniedrigten Lamotriginspiegel während der Schwangerschaft mit einem potenziellen Risiko des Verlusts der Anfallskontrolle. Nach der Entbindung kann der Lamotriginspiegel rasch ansteigen und damit verbunden auch das Risiko für dosisabhängige Nebenwirkungen. Deshalb sind die Serumkonzentrationen von Lamotrigin vor, während und nach der Schwangerschaft sowie kurz nach der Entbindung zu überwachen. Falls erforderlich, ist die Dosis anzupassen, 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 Gesamtsiegeln 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 ist gegen das potenzielle Risiko für Nebenwirkungen beim Säugling abzuwiegen. Wenn sich eine Frau während der Therapie mit Lamotrigin für das Stillen entscheidet,

muss der Säugling auf mögliche Nebenwirkungen wie Sedierung, Hautausschlag und schlechte Gewichtszunahme überwacht werden.

#### Fertilität

Tierexperimentelle Untersuchungen 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, sind Patienten, die zur Behandlung der Epilepsie Lamotrigin einnehmen, von ihrem Arzt zu dem spezifischen Thema der Verkehrstüchtigkeit und Epilepsie zu beraten.

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Zwei Studien mit 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 wurde über Nebenwirkungen neurologischen Charakters wie Schwindel und Diplopie berichtet. Deshalb müssen Patienten darauf achten, wie die Lamotrigintherapie auf sie wirkt, bevor sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

### 4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen einer Therapie mit Lamotrigin bei 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 angezeigt. Wenn jedoch keine Daten aus kontrollierten, klinischen Studien verfügbar sind, werden die Häufigkeitskategorien auf Grund anderer klinischer Erfahrungen festgelegt.

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), 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 <sup>1</sup> einschließlich Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose, Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)	sehr selten
	Lymphadenopathie <sup>1</sup> , Pseudolymphom	nicht bekannt
Erkrankungen des Immunsystems	Überempfindlichkeitssyndrom <sup>2</sup>	sehr selten
	Hypogammaglobulinämie	nicht bekannt
Psychiatrische Erkrankungen	Aggressivität, Reizbarkeit	häufig
	Verwirrtheit, Halluzinationen, Tics (motorische und/oder phonetische Tics)	sehr selten
	Alpträume	nicht bekannt
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen <sup>†§</sup>	sehr häufig
	Somnolenz <sup>†§</sup> , Schwindel <sup>†§</sup> , Tremor <sup>†</sup> , Insomnie <sup>†</sup> , Agitiertheit <sup>§</sup>	häufig

	Ataxie <sup>†</sup>	gelegentlich
	Nystagmus <sup>†</sup> , aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.4)	selten
	Standunsicherheit, Bewegungsstörungen, Verschlimmerung der Parkinson-Krankheit <sup>3</sup> , extrapyramidale Nebenwirkungen, Choreoathetose <sup>†</sup> , Zunahme der Anfallsfrequenz	sehr selten
Augenerkrankungen	Diplopie <sup>†</sup> , Verschwommensehen <sup>†</sup>	gelegentlich
	Konjunktivitis	selten
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit <sup>†</sup> , Erbrechen <sup>†</sup> , Diarrhö <sup>†</sup> , Mundtrockenheit <sup>§</sup>	häufig
Leber- und Gallenerkrankungen	Leberversagen, Leberfunktionsstörungen <sup>4</sup> , erhöhte Leberfunktionswerte	sehr selten
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	Hautausschlag <sup>5†§</sup>	sehr häufig
	Alopezie, Lichtempfindlichkeitsreaktion	gelegentlich
	Stevens-Johnson-Syndrom <sup>§</sup>	selten
	toxische epidermale Nekrolyse, Arzneimittelreaktion mit Eosinophilie und systemischen <sup>2</sup> Symptomen	sehr selten
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Arthralgie <sup>§</sup>	häufig
	Lupus-ähnliche Reaktionen	sehr selten
Nieren- und Harnwegserkrankungen	Tubulointerstitielle Nephritis, tubulointerstitielle Nephritis und Uveitis-Syndrom	nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit <sup>†</sup> , Schmerzen <sup>§</sup> , Rückenschmerzen <sup>§</sup>	häufig

### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

- <sup>1</sup> 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“ in der tabellarischen Auflistung der Nebenwirkungen).
- <sup>2</sup> Über Hautausschläge wurde auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms, auch bekannt als DRESS, mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsoedem und abnormen Blut- Leber- und Nierenwerten. 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 ist der Patient daher umgehend zu untersuchen und Lamotrigin sofort abzusetzen, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann (siehe Abschnitt 4.4).
- <sup>3</sup> Diese Nebenwirkungen beruhen auf anderen klinischen Erfahrungen. Es liegen Berichte vor, dass Lamotrigin die Parkinson-Symptome bei Patienten mit vorbestehender Parkinson-Krankheit verschlimmern sowie in Einzelfällen auch bei Patienten ohne diese Grunderkrankung zu extrapyramidalen Wirkungen und Choreoathetose führen kann.
- <sup>4</sup> Leberfunktionsstörungen treten im Allgemeinen in Verbindung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf, es wurde aber auch über Einzelfälle ohne offenkundige Zeichen von Überempfindlichkeit berichtet.
- <sup>5</sup> In klinischen Studien mit Erwachsenen traten Hautausschläge 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 Lamotrigin wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über schwere, potenziell lebensbedrohliche Hautausschläge einschließlich Stevens-Johnson-Syndrom, 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 für einen Hautausschlag 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:

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

Über die akute Einnahme von Dosen, die mehr als das 10- bis 20-Fache der maximalen therapeutischen Dosis betragen, 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 schwachen Toxizität verbunden sein.

### Behandlung

Im Falle einer Überdosierung ist der Patient einer stationären Überwachung mit allgemein unterstützenden Maßnahmen zuzuführen. Falls indiziert, ist eine Behandlung zur Verringerung der Resorption (Aktivkohle) durchzuführen. Die weitere Behandlung erfolgt symptomatisch, wobei potenzielle Auswirkungen auf die Reizleitung des Herzens zu berücksichtigen sind (siehe Abschnitt 4.4). Die Anwendung einer intravenösen Lipidtherapie kann bei der 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 Neuronen 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 1 000 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. Im Vergleich mit Placebo ergab sich keine klinisch signifikante Wirkung von Lamotrigin auf das QT-Intervall.

#### 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 6 zusammengefasst.

Tabelle 6: 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 (im Alter von 10–12 Jahren) und Jugendliche (im Alter von 13–17 Jahren)

Eine multizentrische, Parallelgruppen-, placebokontrollierte, doppel-blinde, randomisierte Absetzstudie 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 Arzneimitteln. 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).

#### Lennox-Gastaut-Syndrom

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

## **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 Patientengruppen

##### 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 sollen 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 sind bei Patienten mit mittelschwerer oder schwerer Leberfunktionsstörung generell zu reduzieren (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 mit 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 für kongenitale 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 betrug, 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 verlangsamt 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**

Schweres basisches Magnesiumcarbonat  
mikrokristalline Cellulose  
Povidon K29/32  
Hydroxypropylcellulose  
Saccharin-Natrium  
Crospovidon  
Magnesiumstearat  
Guargalactomannan  
Schwarzes Johannisbeer Aroma (Zusammensetzung: Maltodextrin, Arabisches Gummi, Triacetin, Milchsäure, Maltol, Ethanol, Essigsäure und weitere Stoffe)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

36 Monate.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Keine besonderen Lagerungsbedingungen.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blister (PVC/PVDC/Aluminium).

Lamotrigin Genericon 25 mg und Lamotrigin Genericon 50 mg

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 98, 100 und 200 Tabletten.

Lamotrigin Genericon 100 mg und Lamotrigin Genericon 200 mg

Packungsgrößen: 10, 14, 20, 28, 30, 42, 50, 56, 60, 98, 100 und 200 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Genericon Pharma Gesellschaft m.b.H.

8054 Graz, Österreich

E-Mail: [genericon@genericon.at](mailto:genericon@genericon.at)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Lamotrigin Genericon 25 mg: 1-25937

Lamotrigin Genericon 50 mg: 1-25938

Lamotrigin Genericon 100 mg: 1-25939

Lamotrigin Genericon 200 mg: 1-25940

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Zulassung: 25.07.2005

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 30.09.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

November 2023

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.