

Datum: 08.05.2012
Kontakt: Mag. pharm. Dr. Ulrike Rehberger
Abteilung: Institut Pharmakovigilanz
Tel. / Fax: +43 (0) 505 55 – 36258, DW.Fax-36207
E-Mail: ulrike.rehberger@ages.at
Unser Zeichen: 16c-120508-25833-A-PHV
Ihr Zeichen:

Betreff: Lamotrigin– hältige Arzneispezialitäten – Änderungen der Fach- und Gebrauchsinformationen aufgrund des HBD – PSUR Worksharing Projektes

Sehr geehrte Damen und Herren,

basierend auf der Evaluierung des PSURs im EU-HBD-worksharing Projekt (NL/H/PSUR/0042/001) und der bereits erfolgten Anpassung der Originator-SmPC, kommt es zu der Empfehlung, Ergänzungen mit folgendem Wortlaut in die **Fach- und Gebrauchsinformation** aller generischen Lamotrigin - hältigen Arzneispezialitäten aufzunehmen.

Fachinformation

4.2 Dosierung und Art der Anwendung[#]

Kinder unter 2 Jahren^{##}

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



Allgemeine Dosierungsempfehlungen für <Produkt> 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 ca. um das Zweifache, was zu einer Abnahme der Lamotriginspiegel führt. Nach der Aufdosierung können daher höhere Erhaltungsdosen (bis zum Zweifachen) erforderlich sein, um ein maximales therapeutisches Ansprechen zu erzielen. Während der pillenfreien Woche wurde eine zweifache Zunahme der Lamotriginspiegel beobachtet. Dosisabhängige Nebenwirkungen können nicht ausgeschlossen werden. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl zu erwägen (zum Beispiel kontinuierliche hormonelle Kontrazeptiva oder nicht-hormonelle Methoden; siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

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

Die Erhaltungsdosis von Lamotrigin muss in den meisten Fällen bis auf das Zweifache erhöht werden (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5). Es wird empfohlen, ab dem Beginn der Einnahme des hormonellen Kontrazeptivums die Lamotrigin-Dosis jede Woche je nach dem individuellen klinischen Ansprechen um 50 bis 100 mg/Tag zu erhöhen. Die Dosissteigerungen soll 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"), hat die Überwachung der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus' zu erfolgen. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl zu erwägen (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 die Reduktion pro Woche 25 % der gesamten Tagesdosis nicht überschreiten soll) 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"), hat die Überwachung der Serumspiegel von Lamotrigin in Woche 3 der aktiven Behandlung, d.h. an den Tagen 15 bis 21 des Pillenzyklus' zu erfolgen. Blutproben zur Beurteilung der Lamotriginspiegel nach dauerhafter Beendigung der Anwendung des hormonellen Kontrazeptivums soll nicht in der ersten Woche nach Absetzen der Pille entnommen werden.





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

Die Dosissteigerung 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 oder gemeinsam mit Lopinavir/Ritonavir

Wenn Lamotrigin zu einer bestehenden Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir /Ritonavir Behandlung gegeben wird, sollte keine Änderung bei der Aufdosierung von Lamotrigin notwendig sein. Bei Patienten die bereits Erhaltungsdosen von Lamotrigin *und KEINE Induktoren der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen*, könnte eine höhere Lamotrigindosis notwendig sein, wenn Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir /Ritonavir hinzugefügt wird. Bei Abbrechen der Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir /Ritonavir Therapie ist die Lamotrigin Dosis wieder entsprechend zu reduzieren. Um festzustellen, ob die Lamotrigindosis angepasst werden muss, sollen die Plasmaspiegel von Lamotrigin vor dem Zufügen bzw. Absetzen von Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir /Ritonavir und über einen Zeitraum von 2 Wochen nach Zufügen bzw. Absetzen von Atazanavir/Ritonavir oder Lopinavir /Ritonavir kontrolliert werden. (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hautausschläge

Es liegen Berichte über unerwünschte Hautreaktionen vor, die im Allgemeinen innerhalb der ersten acht Wochen nach Beginn der Behandlung mit Lamotrigin auftraten. Die Mehrzahl der Hautausschläge ist leicht und selbstlimitierend, jedoch wurden auch schwere Hautausschläge berichtet, die eine stationäre Behandlung und das Absetzen von Lamotrigin erforderlich machten. Dazu gehörten **potenziell lebensbedrohliche Hautreaktionen** wie das Stevens-Johnson-Syndrom und die toxische epidermale Nekrolyse (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind über die Anzeichen und Symptome zu informieren und müssen engmaschig auf Hautreaktionen überwacht werden. Das höchste Risiko für das Auftreten von SJS oder TEN besteht während der ersten Wochen der Behandlung.

Alle Patienten (Erwachsene und Kinder), die einen Hautausschlag entwickeln, sind umgehend zu untersuchen und <Produkt> ist sofort abzusetzen, wenn Symptome oder Anzeichen für SJS oder TEN (z.B. fortgeschrittener Hautausschlag häufig mit Blasenbildung oder Schleimhauläsionen) vorhanden sind. Die besten Behandlungserfolge von SJS und TEN sind auf frühzeitige Diagnosen und sofortiges Absetzen verdächtiger Arzneimittels zurückzuführen. Das frühe Absetzen wird mit einer besseren Prognose in Verbindung gebracht.





Es wird empfohlen, die Therapie mit <Produkt> bei Patienten, die Lamotrigin aufgrund eines Hautausschlages in Zusammenhang mit der vorangegangenen Behandlung abgesetzt haben, nicht erneut zu beginnen, es sei denn, der potenzielle Nutzen überwiegt eindeutig das Risiko.

Wenn der Patient während der Einnahme von <Produkt> SJS oder TEN entwickelt, darf die Behandlung mit <Produkt> zu **keinem Zeitpunkt** wieder aufgenommen werden.

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

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

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

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

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

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

Hautausschläge wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödemen und abnormen Blut- und Leberparametern 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 <Produkt> sofort abzusetzen, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann.

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

Suizid / Suizidgedanken oder klinische Verschlechterung

Suizidgedanken und -versuche wurden bei Patienten, die mit Antiepileptika in verschiedenen Indikationen behandelt wurden, berichtet. Eine Meta-Analyse von randomisierten placebokontrollierten Studien mit Antiepileptika zeigte ein gering erhöhtes Risiko von Suizidgedanken und -versuchen (siehe auch Abschnitt



5.1). Der Mechanismus dieses Risikos ist nicht bekannt und die verfügbaren Daten schließen die Möglichkeit eines erhöhten Risikos für 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) sollen bei Auftreten derartiger Symptome unverzüglich medizinischen Rat suchen.

Patienten mit einer bipolaren Störung können eine Verschlechterung ihrer depressiven Symptome und/oder das Aufkommen von Suizidgedanken und suizidalem Verhalten (Suizidalität) erfahren, unabhängig davon, ob sie Arzneimittel zur Behandlung der bipolaren Störung einschließlich <Produkt> einnehmen oder nicht. Deshalb sind Patienten, die <Produkt> 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 von Suizidgedanken oder -versuchen 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 ca. um das Zweifache, was zu einer Abnahme der Lamotriginspiegel führt (siehe Abschnitt 4.5). Eine Abnahme der Lamotriginspiegel wurde mit dem Verlust der Anfallskontrolle in Zusammenhang gebracht. Nach der Aufdosierung werden daher in den meisten Fällen höhere Erhaltungsdosen (bis auf das Zweifache) 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 überwacht werden.

Bei Frauen, die nicht bereits einen Induktor der Glucuronidierung von Lamotrigin einnehmen und ein orales Kontrazeptivum anwenden, bei dem eine Woche des Zyklus' aus einer inaktiven Behandlung besteht (zum Beispiel "pillenfreie Woche"), kommt es während dieser Woche der inaktiven Behandlung zu graduellen vorübergehenden Anstiegen der Lamotriginspiegel. (siehe Abschnitt 4.2) Diese Anstiege sind größer, wenn in den Tagen vor oder während der Woche der inaktiven Behandlung die Lamotrigindosis erhöht wird. Schwankungen der Lamotriginspiegel in dieser Größenordnung können mit Nebenwirkungen verbunden sein. Deshalb ist die Anwendung einer Kontrazeption ohne pillenfreie Woche als Therapie der ersten Wahl zu erwägen (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 anzuhalten, 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 im Endstadium 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

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

(<Produkt> enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen)^{###}

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 <Produkt> 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 Absenzen einnehmen, lässt sich die Wirksamkeit möglicherweise nicht bei allen Patienten aufrechterhalten.

Vorsichtsmaßnahmen in Zusammenhang mit bipolarer Störung

Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungsstudien wurden nur an Erwachsenen durchgeführt.

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



Wirkungen anderer Arzneimittel auf die Glucuronidierung von Lamotrigin

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

*Für Dosierungsempfehlungen siehe Abschnitt 4.2

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

Wechselwirkungen mit anderen Antiepileptika

Valproat, das die Glucuronidierung von Lamotrigin hemmt, vermindert die Metabolisierung von Lamotrigin und erhöht die mittlere Halbwertszeit von Lamotrigin um annähernd das Zweifache. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Valproat behandelt werden, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Bestimmte Antiepileptika (wie zum Beispiel **Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Primidon**) induzieren die arzneimittelmetabolisierenden Leberenzyme und die Glucuronidierung von Lamotrigin und beschleunigen so den Abbau von Lamotrigin. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital oder Primidon behandelt werden, ist das entsprechende Behandlungsschema anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).



Bei Patienten, die nach der Einleitung der Lamotrigintherapie zusätzlich **Carbamazepin** einnahmen, wurde über zentralnervöse Störungen wie Schwindel, Ataxie, Diplopie, Verschwommensehen und Übelkeit berichtet. Diese Ereignisse gehen im Allgemeinen nach Reduktion der Carbamazepin-Dosis wieder zurück. Eine ähnliche Wirkung wurde während einer Studie mit Lamotrigin und Oxcarbazepin bei gesunden erwachsenen Probanden beobachtet, aber der Effekt einer Dosisreduktion wurde nicht untersucht.

Es gibt in der Literatur Berichte über einen erniedrigten Lamotrigin-Spiegel, wenn Lamotrigin zusammen mit **Oxcarbazepin** angewendet wurde. Allerdings veränderte Oxcarbazepin in einer prospektiven Studie mit gesunden erwachsenen Probanden, die 200 mg Lamotrigin und 1200 mg Oxcarbazepin anwendeten, nicht den Metabolismus von Lamotrigin und umgekehrt veränderte Lamotrigin nicht den Metabolismus von Oxcarbazepin. Deshalb ist bei Patienten, die eine begleitende Therapie mit Oxcarbazepin erhalten, das Behandlungsschema wie für eine Lamotrigin Zusatztherapie ohne Valproat und ohne Induktoren der Glucuronidierung angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

In einer Studie mit gesunden erwachsenen Probanden schien **Felbammat** (1200 mg zweimal täglich) bei gleichzeitiger Gabe mit Lamotrigin (100 mg zweimal täglich für 10 Tage) keine klinisch relevanten Wirkungen auf den Metabolismus von Lamotrigin auszuüben.

Auf Basis einer retrospektiven Analyse der Plasmaspiegel von Patienten, die Lamotrigin mit und ohne **Gabapentin** erhielten, scheint Gabapentin die apparente Clearance von Lamotrigin nicht zu verändern.

Potenzielle Wechselwirkungen zwischen **Levetiracetam** und Lamotrigin wurden durch Beurteilung der Serumkonzentrationen beider Substanzen in placebokontrollierten klinischen Studien untersucht. Die Daten weisen darauf hin, dass Lamotrigin nicht die Pharmakokinetik von Levetiracetam und Levetiracetam nicht die Pharmakokinetik von Lamotrigin beeinflusst.

Die Steady-state-Talspiegel von Lamotrigin wurden durch die gleichzeitige Gabe von **Pregabalin** (200 mg dreimal täglich) nicht beeinflusst. Zwischen Lamotrigin und Pregabalin bestehen keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen.

Topirammat änderte die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin nicht. Die Verabreichung von Lamotrigin führte zu einem Anstieg der Topirammatkonzentrationen von 15 %.

In einer Studie mit Epilepsiepatienten hatte die gleichzeitige Gabe von **Zonisamid** (200 bis 400 mg/Tag) und Lamotrigin (150 bis 500 mg/Tag) für 35 Tage keinen signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lamotrigin.

Obleich Änderungen der Plasmakonzentrationen anderer Antiepileptika durch Lamotrigin beschrieben wurden, konnte in kontrollierten Studien kein Einfluss von Lamotrigin auf die Plasmakonzentrationen gleichzeitig verabreichter Antiepileptika festgestellt werden. Ergebnisse entsprechender *In-vitro*-Untersuchungen zeigen, dass Lamotrigin andere Antiepileptika nicht aus ihren Proteinbindungsstellen verdrängt.

Wechselwirkungen mit anderen psychoaktiven Arzneimitteln

Bei 20 gesunden Probanden, die 6 Tage lang 100 mg/Tag Lamotrigin und zweimal täglich 2 g wasserfreies **Lithiumgluconat** erhielten, zeigte sich keine Veränderung der Pharmakokinetik von Lithium.

Multiple orale Dosen von **Bupropion** hatten bei 12 Probanden keinen statistisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis Lamotrigin und führten lediglich zu einem leichten Anstieg der AUC von Lamotriginglucuronid.





In einer Studie mit gesunden Erwachsenen reduzierten 15 mg **Olanzepin** die AUC und C_{max} von Lamotrigin um durchschnittlich 24 % bzw. 20 %. Eine Veränderung dieser Größenordnung wird allgemein als nicht klinisch relevant erachtet. 200 mg Lamotrigin veränderten nicht die Pharmakokinetik von Olanzepin.

Multiple orale Dosen von 400 mg Lamotrigin pro Tag hatten bei 14 gesunden erwachsenen Probanden keinen klinisch signifikanten Einfluss auf die Pharmakokinetik einer Einzeldosis von 2 mg **Risperidon**. Nach der gleichzeitigen Gabe von 2 mg Risperidon und Lamotrigin berichteten 12 der 14 Probanden Somnolenz im Vergleich zu 1 von 20 Probanden, wenn Risperidon allein verabreicht wurde, und zu keinem, wenn Lamotrigin allein verabreicht wurde.

In-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.

Zusätzlich 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 erwachsenen Probanden reduzierte die Gabe von **Atazanavir/Ritonavir** (300 mg/100 mg) über 9 Tage die AUC und C_{max} von Lamotrigin (Einzeldosis von 100mg) um durchschnittlich 32% beziehungsweise 6%. Bei Patienten, die gleichzeitig mit Atazanavir/Ritonavir behandelt werden, soll die entsprechende Dosierungsempfehlung zur Anwendung kommen (siehe Abschnitt 4.2).

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.

Das Risiko von kongenitalen Fehlbildungen ist um den Faktor 2 bis 3 bei Nachkommen von Müttern erhöht, die mit Antiepileptika behandelt wurden, im Vergleich zur erwartenden Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung von ungefähr 3%. Die am häufigsten berichteten Fehlbildungen sind Lippenspalten, kardiovaskuläre Fehlbildungen und Neuralrohrdefekte. Eine Therapie mit mehreren Antiepileptika ist im Vergleich zur Monotherapie mit einem höheren Risiko für kongenitale Fehlbildungen verbunden. Deshalb soll wann immer möglich eine Monotherapie durchgeführt werden.

Risiko im Zusammenhang mit Lamotrigin

Schwangerschaft

Postmarketing Daten aus einigen prospektiven Schwangerschaftsregistern dokumentieren Schwangerschaften und Neugeborene von über 2000 Frauen, welche im ersten Trimester der Schwangerschaft eine Lamotrigin Monotherapie erhielten. Diese Daten zeigen keine Anzeichen für ein wesentlich erhöhtes Risiko für schwere kongenitale Missbildungen, jedoch ist die Datenlage immer noch zu dürftig um ein moderat erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen auszuschließen. Tierexperimentelle Studien haben Entwicklungstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).



Wenn eine Therapie mit <Produkt> während der Schwangerschaft als notwendig erachtet wird, wird die niedrigstmögliche therapeutische Dosis empfohlen.

Lamotrigin hemmt geringfügig die Dihydrofolatreduktase und könnte daher theoretisch durch Senkung der Folsäurespiegel zu einem erhöhten Risiko einer embryofetalen Schädigung führen (siehe Abschnitt 4.4). Bei Planung einer Schwangerschaft und während der Frühschwangerschaft kann die Einnahme von Folsäure in Betracht gezogen werden.

Die physiologischen Veränderungen während der Schwangerschaft können die Lamotriginspiegel und/oder die therapeutische Wirkung beeinflussen. Es gab Berichte über erniedrigte Lamotriginspiegel während der Schwangerschaft mit einem potenziellen Risiko des Verlusts der Anfallkontrolle. Nach der Entbindung können die Lamotriginspiegel rasch ansteigen mit dem Risiko dosisabhängiger 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 verschiedensten Konzentrationen in die Muttermilch übertritt und die Plasmakonzentration beim Säugling bis zu 50% des Wertes der Mutter erreichen kann. Daher können, bei manchen gestillten Säuglingen, die Serumkonzentrationen von Lamotrigin Werte erreichen, bei denen es zu pharmakologischen Wirkungen kommen kann. Bei einer kleinen Gruppe von Säuglingen, deren Lamotrigin Plasmaspiegel erhöht war, wurden keine schädlichen Nebenwirkungen beobachtet.

Der potenzielle Nutzen des Stillens ist gegen das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling abzuwägen. Sollte sich eine Frau während der Therapie mit Lamotrigin für das Stillen entscheiden, muss der Säugling auf mögliche Nebenwirkungen überwacht werden.

Fertilität

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

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

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Zwei Studien an Probanden haben gezeigt, dass sich Lamotrigin hinsichtlich der Wirkung auf die visuomotorische Koordination/Feinmotorik, die Augenbewegungen, die Körperschwankungen und auf subjektive sedierende Wirkungen nicht von Placebo unterscheidet. In



klinischen Studien mit Lamotrigin wurden Nebenwirkungen neurologischen Charakters wie Schwindel und Diplopie berichtet. Deshalb sollen Patienten darauf achten, wie die Therapie mit <Produkt> auf sie wirkt, bevor sie ein Kraftfahrzeug führen oder Maschinen bedienen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen wurden auf Grundlage der zurzeit verfügbaren Daten in separate Abschnitte für die Epilepsie und die bipolare Störung unterteilt. Zur Abwägung des gesamten Sicherheitsprofils von Lamotrigin sind jedoch beide Abschnitte heranzuziehen.

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).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeführt.

Epilepsie

| Systemorganklassen | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|--|---|---------------|
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | Blutbildveränderungen ¹ einschließlich Neutropenie, Leukopenie, Anämie, Thrombozytopenie, Panzytopenie, aplastische Anämie, Agranulozytose. | Sehr selten |
| | Lymphadenopathie ¹ | Nicht bekannt |
| Erkrankungen des Immunsystems | 'Überempfindlichkeitssyndrom ² (einschließlich Symptomen wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtssödem, abnormen Blut- und Leberparametern, disseminierter intravaskulärer Gerinnung, Multiorganversagen). | Sehr selten |
| Psychiatrische Erkrankungen | Aggressivität, Reizbarkeit | Häufig |
| | Verwirrtheit, Halluzinationen, Tics | Sehr selten |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig |
| | Somnolenz, Schwindel, Tremor, Insomnie. | Häufig |





| | | |
|---|--|--|
| | Ataxie Nystagmus Agitiertheit, Standunsicherheit, Bewegungsstörungen, Verschlimmerung der Parkinson-Krankheit ³ , extrapyramidale Nebenwirkungen, Choreoathetose, Zunahme der Anfallsfrequenz. Aseptische Meningitis (siehe Abschnitt 4.4) | Gelegentlich Selten Sehr selten Nicht bekannt |
| Augenerkrankungen | Diplopie, Verschwommensehen Konjunktivitis | Gelegentlich Selten |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö | Häufig |
| Leber- und Gallenerkrankungen | Leberversagen, Leberfunktionsstörungen ⁴ , erhöhte Leberfunktionswerte | Sehr selten |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautausschlag ⁵ Schwere unerwünschte Hautreaktionen (SCAR): Stevens-Johnson-Syndrom. Toxische epidermale Nekrolyse. | Sehr häufig Selten Sehr selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen ⁶ | Lupus-ähnliche Reaktionen | Sehr selten |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Müdigkeit | Häufig |

¹ Blutbildveränderungen und Lymphadenopathie können sowohl in Verbindung mit einem Überempfindlichkeitssyndrom als auch allein auftreten (siehe Erkrankungen des Immunsystems²).



² Hautausschläge wurden auch als Teil eines Überempfindlichkeitssyndroms mit einem variablen Muster systemischer Symptome berichtet, wie Fieber, Lymphadenopathie, Gesichtsödem und abnormen Blut- und Leberparametern (siehe Abschnitt 4.4). 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 Hautausschlags auftreten können. Bei Auftreten derartiger Symptome ist der Patient daher umgehend zu untersuchen und <Produkt> sofort abzusetzen, wenn keine andere Ursache festgestellt werden kann.

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

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

⁵ In doppelblinden klinischen Studien mit Erwachsenen, in denen Lamotrigin als Zusatztherapie angewendet wurde, traten Hautausschläge bei bis zu 10 % der Patienten auf, die Lamotrigin einnahmen und bei 5 % der Patienten unter Placebo. Die Hautausschläge führten bei 2 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten zum Abbruch der Therapie. Die meist makulopapulären Hauterscheinungen treten in der Regel innerhalb der ersten acht Behandlungswochen auf und klingen nach Absetzen von Lamotrigin wieder ab (siehe Abschnitt 4.4).

⁶ Bei Patienten, die mit Lamotrigin über lange Zeit behandelt wurden, gibt es Berichte über verminderte Knochendichte, Osteopenie, Osteoporose und Frakturen. Der Mechanismus, durch den Lamotrigin den Knochenmetabolismus beeinflusst, wurde noch nicht identifiziert.

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

Bipolare Störung

Zur Abwägung des gesamten Sicherheitsprofils von Lamotrigin sind die folgenden Nebenwirkungen **zusätzlich** zu jenen heranzuziehen, die unter der Behandlung der Epilepsie auftreten. In klinischen Studien zu bipolaren Störungen festgestellte Nebenwirkungen sind in der untenstehenden Tabelle aufgelistet.

| Systemorganklassen | Nebenwirkung | Häufigkeit |
|---|------------------------------------|-------------------|
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Sehr häufig |
| | Agitiertheit, Somnolenz, Schwindel | Häufig |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | Mundtrockenheit | Häufig |



| | | |
|--|----------------------------|-------------|
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | Hautausschlag ¹ | Sehr häufig |
| | Stevens-Johnson-Syndrom | Selten |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | Arthralgie | Häufig |
| | | |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Schmerzen, Rückenschmerzen | Häufig |
| | | |

¹ Berücksichtigt man alle (kontrollierte und unkontrollierte) Studien, die mit Lamotrigin bei bipolaren Störungen durchgeführt wurden, traten Hautausschläge bei 12 % der mit Lamotrigin behandelten Patienten auf. In kontrollierten klinischen Studien mit Patienten mit bipolaren Störungen kam es hingegen bei 8 % der Patienten, die Lamotrigin einnahmen, und bei 6 % der Patienten, die Placebo erhielten, zu Hautausschlägen.

4.9 Überdosierung

Symptome und Anzeichen

Die akute Einnahme von Dosen, die mehr als das 10- bis 20fache der maximalen therapeutischen Dosis betragen, wurde berichtet. Die Überdosierung führte zu Symptomen wie Nystagmus, Ataxie, Bewusstseinsstörungen und Koma.

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. 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).

sicherheitsrelevante Informationen aus Abschnitt 4.2

wenn nicht kontraindiziert

nur anführen wenn zutreffend

Oben angeführte Textabschnitte stellen eine Mindestanforderung dar, zusätzliche nationale Hinweise in diesen Abschnitten sind zu belassen.

