

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LAMICTAL DC 2 mg çözünür / çiğneme tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 2 mg lamotrijin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çözünür çiğneme tableti.

Frenk üzümü kokulu, beyaz ile beyaza yakın tablet. Yuvarlak tabletler.

Tabletin bir tarafında "2" yazısının üzerinde "LTG" baskısı, diğer tarafında ise çakışmış dik iki elips baskısı vardır. Tabletler hafif benekli olabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Çocuklar (2 - 12 yaş arası)

LAMICTAL epilepsi tedavisinde, parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetleri ve Lennox-Gastaut Sendromu ile ilişkili nöbetleri de içeren generalize nöbetlerde, ek-tedavi olarak endikedir.

Ek tedavi sırasında epileptik kontrol sağlandıktan sonra beraberinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ'lar) bırakılabilir ve hastalar LAMICTAL monoterapisine devam edebilir.

LAMICTAL tipik absans nöbetlerinin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hesaplanan lamotrijin dozu çocuklarda (sadece epileptik) veya karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanım için tam tablet sayısına eşdeğer değilse uygulanacak doz daha düşük miktarda ilaç içeren tam tablet sayısına eşitlenir.

Tedaviye yeniden başlama

Hekimler, daha önce herhangi bir nedenden dolayı LAMICTAL'i kesen hastalarda yeniden LAMICTAL'e başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olup olmadığını değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve LAMICTAL için önerilen doz artırımının atlanmasıyla ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önceki dozdan sonra geçen süre ne kadar uzunsa, idame doza ulaşmak için gereken doz artırımı konusunda o kadar fazla dikkat gereklidir. LAMICTAL'in kesilmesinden sonra geçen süre 5 yılı ömrü

geçerse ilaç miktarı uygun program doğrultusunda idame dozuna kadar artırılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Daha önceki LAMICTAL tedavisi döküntü nedeniyle kesilen hastalarda, potansiyel yararı, riskinden açıkça daha fazla değilse, LAMICTAL'in yeniden başlanması önerilmemektedir.

Epilepsi

2 ila 12 yaş arasındaki adölesanslar ve çocuklarda önerilen doz arttırımı ve idame dozlar Tablo 1'de verilmektedir. Döküntü riskinden dolayı, başlangıç dozu ve bunu izleyen doz artışı aşılmamalıdır (bkz. bölüm 4.4).

LAMICTAL monoterapisine geçmek için beraberinde kullanılan antiepileptik ilaçlar bırakıldığında veya lamotrijin içeren tedavi rejimlerine diğer antiepileptik ilaçlar eklendiğinde lamotrijin farmakokinetiği üzerine olabilecek etkiler dikkate alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Tipik absans nöbetinde monoterapi olarak lamotrijin başlanmasında başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir ya da iki kez uygulanmak üzere toplam 0,3 mg/kg/gün olup sonraki 2 hafta günde bir ya da iki kez uygulanmak üzere toplam 0,6 mg/kg/gün doz ile sürdürülür. Ardından doz her 1-2 haftada olmak üzere en fazla 0,6 mg/kg artırılarak optimal doza ulaşılır. Genellikle optimal yanıtın alındığı idame dozu günde 1 ya da iki kez olmak üzere toplam 1-10 mg/kg/gün olmaktadır; tipik absans nöbeti olan bazı hastalarda istenen yanıtın alınması için daha yüksek dozlar gerekebilir.

Valproatı tek başına veya başka herhangi bir antiepileptik ilaçla birlikte alan hastalarda, LAMICTAL başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 0,15 mg/kg/gün, takip eden iki hafta için günde bir kez 0,3 mg/kg/gün'dür. Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 0,3 mg/kg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu maksimum 200 mg/gün olmak üzere günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 1-5 mg/kg/gün'dür.

Diğer antiepileptik ilaçlarla (valproat hariç) veya antiepileptik ilaçlar olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen antiepileptik ilaçları veya diğer ilaçları (bkz. Bölüm 4.5) birlikte alan hastalarda, LAMICTAL başlangıç dozu ilk iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 0,6 mg/kg/gün, takip eden iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 1,2 mg/kg/gün'dür. Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 1,2 mg/kg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu maksimum 400 mg/gün olmak üzere iki doza bölünmüş olarak 5 - 15 mg/kg/gün'dür.

Lamotrijin glukuronidasyonunu belirgin olarak indüklemeyen veya inhibe etmeyen ilaçları alan hastalarda, LAMICTAL başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 0,3 mg/kg/gün, takip eden iki hafta için günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 0,6 mg/kg/gün'dür. Daha sonra optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 0,6 mg/kg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu maksimum 200 mg/gün olmak üzere günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 1 - 10 mg/kg/gün'dür.

Terapötik dozun devam ettiğinden emin olmak için çocuğun ağırlığı izlenmeli ve ağırlık değişikçe doz gözden geçirilmelidir.

Tablo 1: Epilepsi tedavisi gören 2-12 yaş arası çocuklar için kombine ilaç tedavisinde önerilen tedavi rejimi (mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak toplam günlük doz)

Tedavi rejimi	Hafta 1 - 2	Hafta 3 - 4	İdame Dozu
Tipik absans nöbetinde monoterapi	0,3 mg/kg (günde bir kez ya da iki doz bölünmüş)	0,6 mg/kg (günde bir kez ya da iki doz bölünmüş)	1 - 15 mg/kg (günde bir kez ya da iki doz bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 0,6 mg/kg/gün artışlarla; maksimum idame doz 200 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
Valproat ile ek tedavi (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5)			
Bu doz rejimi, birlikte alınan diğer ilaçlara bakılmaksızın valproat ile kullanılmalıdır	0,15 mg/kg* (günde bir kez)	0,3 mg/kg (günde bir kez)	1 - 5 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 0,3 mg/kg/gün artışlarla ; maksimum idame doz 200 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.

Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)

Bu doz rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır:	0,6 mg/kg/gün (iki doza bölünmüş)	1,2 mg/kg/gün (iki doza bölünmüş)	5 - 15 mg/kg (Günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 1,2 mg/kg/gün artışlarla ; maksimum idame doz 400 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir			

Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri olmadan ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)

Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyon u-nu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır	0,3 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	0,6 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	1-10 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 0,6 mg/kg/gün artışlarla ; maksimum idame doz 200 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
---	--	--	---

Lamotrijin ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) lamotrijin ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.

* Eğer valproat kullanan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg veya fazla ama 2 mg'dan daha az ise, ilk iki haftada iki günde bir Lamictal 2 mg çiğneme tableti alınabilir. Eğer valproat kullanan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg'ın altında ise Lamictal verilmemelidir-

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımını aşılmamalıdır (bkz. Bölüm 4.4).

Terapötik dozun idame edildiğinden emin olmak için, çocuğun ağırlığı izlenmeli ve ağırlık değişimi olması durumunda doz değerlendirilmelidir. 2 - 6 yaş arasındaki hastaların önerilen en yüksek idame dozuna ihtiyaç duymaları beklenir.

Ek tedavi sırasında epileptik kontrol sağlandıktan sonra beraberinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ'lar) bırakılabilir ve hastalar LAMICTAL monoterapisine devam edebilir.

2 yaşın altındaki çocuklar:

Lamotrijin, 2 yaşın altındaki çocuklarda monoterapi veya 1 aylıktan daha küçük çocuklarda ek tedavi olarak incelenmemiştir. Lamotrijinin 1 aylık ila 2 yaş arasındaki çocuklarda parsiyel nöbetlerin ek tedavisinde güvenilirlik ve etkililiği gösterilmemiştir (bkz. Klinik Çalışmalar). Bu nedenle, LAMICTAL'in 2 yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama sıklığı ve süresi hastaların durumuna, tedaviye vereceği yanıt ve ilacın monoterapi şeklinde veya başka ilaçlarla birlikte alınıp alınmayacağına bağlı olarak değişir. Daha ayrıntılı bilgi için Tablo 1 ve 2'ye bakınız.

Uygulama şekli:

LAMICTAL çözünür çiğneme tabletleri çiğnenebilir, az miktar su içinde (en az tableti kaplayacak kadar) çözüldürülebilir veya az miktar su ile bütün olarak yutulabilir.

Özel hasta popülasyonlarına ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

LAMICTAL böbrek yetmezliği olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır. Son aşamada böbrek yetmezliği olan hastalar için, LAMICTAL başlangıç dozları, hastaların eş zamanlı kullandığı ilaçlara dayandırılmalıdır; azaltılmış idame dozları, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için etkili olabilir (bkz. bölüm 4.4 ve 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Başlangıç, artırma ve idame dozları, genel olarak karaciğer bozukluğu orta derecede (Child-Pugh derecesi B) olan hastalarda yaklaşık % 50 ve şiddetli (Child-Pugh derecesi C) olanlarda yaklaşık % 75 azaltılmalıdır. Artırma ve idame dozları, klinik cevaba göre ayarlanmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

Epilepsi tedavisinde:

2 yaşın altındaki çocuklar: 2 yaşın altındaki çocuklarda LAMICTAL kullanımıyla ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstü):

Önerilen şemadan farklı doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu yaş grubunda lamotrijinin farmakokinetiği, yaşlı olmayan yetişkin popülasyonundan anlamlı derecede farklılık göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.2)

Diğer:

Hormonal kontraseptif alan kadınlar:

Etinil östradiol/levonorgestrel (30 mikrogram/150 mikrogram) kombinasyonunun kullanımı lamotrijinin klerensini yaklaşık iki misli artırarak lamotrijin düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır. Titrasyonu takiben, maksimal bir terapötik yanıt için lamotrijinin daha yüksek idame dozları (2 misli kadar) gerekebilir. İlaçsız haftada, lamotrijin düzeylerinde iki misli artış gözlenmiştir. Dozla ilişkili advers olaylar göz ardı edilemez. Bu sebeple, ilk seçenek

tedavi olarak, ilaçsız hafta içermeyen bir kontrasepsiyon kullanılması (örneğin sürekli hormonal kontraseptifler veya hormonal olmayan metotlar) değerlendirilmelidir (bkz Bölüm 4.4 ve 4.5).

a) Halen hormonal kontraseptifleri alan hastalarda LAMICTAL'e başlanması:

Oral kontraseptifin lamotrijinin klerensini artırdığı gösterilmişse de (bkz. Bölüm 4.4) sadece hormonal kontraseptif kullanımına dayanarak LAMICTAL için önerilen doz artırımı kılavuzunda ayarlama tavsiye edilmez. Doz artırımı lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon inhibitörüne eklenip eklenmediğine örn. valproat, lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisine eklenip eklenmediğine, örn. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon veya rifampin veya lamotrijinin valproat, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon veya rifampisin olmaksızın eklenip eklenmediğine dayanarak önerilen kılavuzlara göre yapılmalıdır.

b) Halen LAMICTAL idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerini ALMAYAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin başlanması:

Çoğu durumda LAMICTAL idame dozunun iki misli kadar artırılması gerekecektir. (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Hormonal kontraseptif kullanımına başlanmasından sonra lamotrijin dozunun bireysel klinik yanıt göre her hafta 50 ila 100 mg/gün artırılması önerilmektedir. Klinik yanıt daha yüksek doz artırımlarını desteklemediği sürece doz artırımları bu hızı aşmamalıdır. Bazal lamotrijin konsantrasyonunun korunduğunu teyit etmek açısından, hormonal kontraseptiflere başlamadan önce ve başladıktan sonra, serum lamotrijin konsantrasyonlarının ölçülmesi düşünülmelidir. Gerekirse doz ayarlaması yapılmalıdır. Bir haftalık inaktif tedavi ("ilaçsız hafta") içeren hormonal bir kontraseptif kullanan kadınlarda, aktif tedavinin 3. haftasında, yani hap döngüsünün 15. günü 21. günü arasında, serum lamotrijin düzeyi izlenmelidir. Bu sebeple, ilk seçenek tedavi olarak, ilaçsız hafta içermeyen bir kontrasepsiyon kullanılması (örneğin sürekli hormonal kontraseptifler veya hormonal olmayan metotlar) değerlendirilmelidir (bkz Bölüm 4.4 ve 4.5).

c) Halen LAMICTAL idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ALMAYAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin kesilmesi:

Çoğu durumda LAMICTAL idame dozunun %50 kadar azaltılması gerekecektir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 4.5). Klinik yanıt aksini gerektirmedikçe, günlük lamotrijin dozunun 3 haftalık bir periyotta kademeli şekilde her hafta 50 ila 100 mg (bir haftada en fazla toplam günlük dozun %25'i oranında) düşürülmesi önerilmektedir. Bazal lamotrijin konsantrasyonunun korunduğunu teyit etmek açısından, hormonal kontraseptiflere başlamadan önce ve başladıktan sonra, serum lamotrijin konsantrasyonlarının ölçülmesi düşünülmelidir. Bir haftalık inaktif tedavi ("ilaçsız hafta") içeren hormonal bir kontraseptif kullanmayı bırakmak isteyen kadınlarda, aktif tedavinin 3. haftasında, yani hap döngüsünün 15. günü 21. günü arasında, serum lamotrijin düzeyi izlenmelidir.

d) Halen LAMICTAL idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ALAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin başlanması ve kesilmesi:

Lamotrijin için önerilen idame dozunda değişiklik yapılması gerekmeyebilir.

Atazanavir/ritonavir ile kullanım:

Lamotrijin mevcut atazanavir/ritonavir tedavisine eklendiğinde, lamotrijinin önerilen doz artırma şemasında değişiklik yapılması gerekmemektedir.

İdame dozunda lamotrijin kullanırken glukuronidasyon indükleyici kullanmayan hastalarda lamotrijin dozunun atazanavir/ritonavir eklendiğinde artırılması ya da kesildiğinde azaltılması gerekebilir. Lamotrijin doz ayarlamasının gerekliliğini görmek için, atazanavir/ritonavir tedavisinin başlamasından veya bırakılmasından önce ve 2 hafta içinde plazma lamotrijin izlemesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

Lopinavir/ritonavir ile kullanım:

Lamotrijin mevcut lopinavir/ritonavir tedavisine eklendiğinde, lamotrijinin önerilen doz artırma şemasında değişiklik yapılması gerekmez.

İdame dozunda lamotrijin kullanırken glukuronidasyon indükleyici kullanmayan hastalarda lamotrijin dozunun lopinavir /ritonavir eklendiğinde artırılması ya da kesildiğinde azaltılması gerekebilir. Lamotrijin doz ayarlamasının gerekliliğini görmek için, lopinavir/ritonavir tedavisinin başlamasından veya bırakılmasından önce ve 2 hafta içinde plazma lamotrijin izlemesi yapılmalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

4.3 Kontrendikasyonlar

LAMICTAL, lamotrijine veya ilacın bileşimindeki diğer maddelerden (bkz. Bölüm 6.1) herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deri döküntüsü

LAMICTAL tedavisi başlangıcından sonra genellikle ilk 8 hafta içinde oluşan advers deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu döküntülerin büyük kısmı hafif ve sınırlıdır, ancak hastaneye yatırmayı ve LAMICTAL tedavisinin kesilmesini gerektiren ciddi döküntüler de bildirilmiştir. Bunlar; Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) veya Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Görülen İlaç Reaksiyonu (DRESS) gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit edici döküntüleri de içermekte olup, aşırı duyarlılık sendromu olarak bilinir. (bkz. Bölüm 4.8).

Tavsiye edilen mevcut LAMICTAL dozlarının kullanıldığı çalışmalara katılan yetişkinlerde ciddi deri döküntüleri insidansı 500 epilepsi hastasında 1'dir. Bu vakaların yaklaşık yarısı Stevens Johnson sendromu (1/1000) olarak bildirilmiştir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, ciddi döküntü insidansı yaklaşık 1/1000'dir.

Çocuklarda ciddi deri döküntüleri riski yetişkinlerdekinden yüksektir.

Bazı çalışmalardan elde edilen mevcut veriler epileptik çocuklarda hastaneye yatma ile ilişkili döküntü insidansının 1/300 ile 1/100 arasında olduğunu göstermektedir.

Çocuklarda, döküntünün ilk oluşumu enfeksiyon ile karıştırılabilir. Hekim, tedavinin ilk 8 haftasında döküntü semptomları ve ateş gelişen çocuklarda ilaç reaksiyonu olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.

Ayrıca genel döküntü riskinin aşağıdakilerle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir.

- Yüksek LAMICTAL başlangıç dozları ve LAMICTAL tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması (bkz. Bölüm 4.2)
- Beraberinde valproat kullanımı (bkz. Bölüm 4.2)

Diğer antiepileptik ilaçlara karşı alerji veya döküntü öyküsü olan hastaların tedavisinde de dikkatli olmak gerekir. Zira LAMICTAL tedavisi sırasında ciddi olmayan döküntü sıklığı bu hastalarda bu tür öyküsü bulunmayanlara göre yaklaşık üç kat daha sıktır.

Döküntü gelişen tüm hastalar (yetişkin ve çocuk) derhal değerlendirilmeli ve döküntünün LAMICTAL'e bağlı olmadığı açık değilse kullanımı hemen kesilmelidir. Daha önce LAMICTAL ile tedaviye bağlı döküntü nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda beklenen yararları riskinden açık olarak fazla değilse tekrar LAMICTAL tedavisine başlanması önerilmez. Eğer hastada LAMICTAL kullanımı ile birlikte SJS, TEN veya DRESS gelişmişse, bu hastalarda hiçbir zaman LAMICTAL tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

Döküntü; ateş, lenfadenopati, yüz ödemi ve kan ve karaciğer anormallikleri ve aseptik menenjit dahil çeşitli sistemik semptomlarla birlikte görülen aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak da bildirilmektedir (bkz. Bölüm 4.8). Sendrom, klinik şiddet açısından geniş bir yayılım gösterebilir ve nadiren dissemine intravasküler koagülasyona ve çoklu organ yetmezliğine neden olabilir. Dikkat edilmesi gereken nokta, döküntü olmasa dahi aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin (örneğin ateş, lenfadenopati) olabileceğidir. Eğer bu gibi belirtiler ve bulgular varsa hasta hemen değerlendirilmelidir ve eğer alternatif bir etiyoloji mevcut değilse LAMICTAL kesilmelidir.

Aseptik menenjit olguların çoğunda ilaç kesildiğinde geri dönüşlüdür fakat bazı olgularda tekrar lamotrijin başlandığında tekrarlamıştır. Tekrar lamotrijin başlanması semptomların hızla ve sıklıkla daha şiddetli olarak tekrarlamasına yol açmıştır. Lamotrijin önceden aseptik menenjit nedeniyle lamotrijin tedavisi kesilen hastalarda tekrar başlanmamalıdır.

Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)

Lamotrijin alan hastalarda HLH bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). HLH ateş, döküntü, nörolojik semptomlar, hepatosplenomegali, lenfadenopati, sitopeni, yüksek serum ferritin düzeyleri, hipertrigliseridemi ve karaciğer fonksiyon ve pıhtılaşma anormallikleri gibi belirti ve bulgular ile karakterizedir. Semptomlar genellikle tedavinin başlangıcından sonraki 4 hafta içerisinde ortaya çıkar, HLH hayatı tehdit edici olabilir.

Hastalara HLH ile ilişkili semptomlar hakkında bilgi verilmeli ve LAMICTAL tedavisi sırasında bu semptomları yaşamaları durumunda derhal tıbbi yardım almaları önerilmelidir.

Bu belirti ve semptomlar gelişen hastaların durumu derhal değerlendirilmeli ve HLH tanısı düşünülmelidir. Alternatif etioloji belirlenmedikçe LAMICTAL tedavisi hemen kesilmelidir.

Klinik olarak Kötüleşme ve İntihar riski

Çeşitli endikasyonlarda AEİ'ler ile tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. AEİ'lere ilişkin randomize, plasebo kontrollü çalışmaların bir meta analizi, intihar düşüncesi ve davranışı riskinde küçük bir artış göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemektedir ve eldeki veriler, lamotrijin ile daha yüksek risk olasılığını dışlamamaktadır.

Bu nedenle hastaların intihar düşüncesi ve davranışı bakımından izlenmesi ve uygun tedavinin göz önünde bulundurulması gerekir. Hastalara (ve hastaların bakımını yürüten kişilere), intihar düşüncesi ve davranışına dair işaretlerin ortaya çıkması durumunda doktora başvurmaları tavsiye edilmelidir.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda, bipolar bozukluğa yönelik LAMICTAL'i da içeren ilaçlar alsınlar veya almasınlar, depresif semptomlarda bozulma ve/veya intihar eğiliminin ortaya çıkması durumları görülebilir. Bu nedenle, bipolar bozukluk için LAMICTAL alan hastaların klinik kötüleşme ve intihar eğilimi bakımından, özellikle de tedavi kürünün başında veya dozun değiştirildiği zamanlarda, yakından izlenmesi gerekir. İntihar davranışı veya düşüncesi öyküsü olanlar, genç erişkinler ve tedaviye başlanmadan önce önemli derecede intihar düşüncesi sergileyenler gibi belirli hastalar, intihar düşüncesi ve intihar davranışı bakımından daha yüksek risk altında olabilir ve bu hastaların tedavi süresince dikkatli izlem altında olması gerekir.

Klinik olarak kötüleşme (yeni semptomların gelişmesi dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı oluşumu görülen hastalarda, özellikle bu semptomlar şiddetliyse, başlangıçta aniden oluştuysa veya hastanın gösterdiği semptomlardan biri değilse, tedavinin kesilmesi ihtimali de dahil terapötik rejimin değiştirilmesi değerlendirilmelidir.

Hormonal kontraseptifler

Hormonal kontraseptiflerin LAMICTAL etkinliğine etkisi:

Etinil östradiol/levonorgestrel (30 mikrogram/150 mikrogram) kombinasyonunun lamotrijinin klerensini yaklaşık iki misli artırarak lamotrijin düzeylerinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (bkz. Bölüm 4.5 Lamotrijin düzeylerinde azalma, nöbet kontrolündeki kayıpla ilişkilendirilmiştir). Titrasyonu takiben, maksimal bir terapötik yanıt için çoğu durumda daha yüksek idame dozları (2 misli kadar) gerekecektir. Hormonal kontraseptifler bırakıldığında, lamotrijin klerensi yarılanabilir. Lamotrijin konsantrasyonundaki artışlar, doz ile ilişkili advers reaksiyonlarla ilgili olabilir. Hastalar buna göre izlenmelidir.

Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisi almayan ve bir haftalık inaktif ilaç içeren (ör. ilaçsız hafta) bir hormonal kontraseptif alan kadınlarda, inaktif ilaç haftasında lamotrijin düzeylerinde kademeli olarak geçici artışlar meydana gelebilir (bkz Bölüm 4.2). Bu düzendeki

lamotrijin seviyelerindeki artışlar, advers etkiler ile ilişkili olabilir. Bu sebeple, ilk seçenek tedavi olarak, ilaçsız hafta içermeyen bir kontrasepsiyon kullanılması (örneğin sürekli hormonal kontraseptifler veya hormonal olmayan metotlar) değerlendirilmelidir.

Klinisyenler LAMICTAL tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflere başlayan veya durduran kadınların klinik tedavisini uygun şekilde yönetmelidir ve çoğu durumda lamotrijin doz ayarlaması gerekecektir.

Diğer oral kontraseptifler ve hormon replasman tedavileri (HRT) çalışılmamıştır, ancak bunlar da lamotrijinin farmakokinetiğini benzer şekilde etkileyebilir.

LAMICTAL'in hormonal kontraseptif etkinliğine etkisi:

16 sağlıklı gönüllüde yapılan bir etkileşim çalışması lamotrijin ve hormonal kontraseptif (etinöstradiol/levonorgestrel kombinasyonu) birlikte uygulandığında, levonorgestrel klerensinde önemsiz artışlar ve serum FSH ve LH'da değişiklikler olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu değişikliklerin overlerin ovülasyon aktivitesine etkisi bilinmemektedir. Ancak, hormonal preparatlarla birlikte LAMICTAL alan bazı hastalarda bu değişikliklerin kontraseptif etkinliğinin azalmasına yol açma olasılığı göz ardı edilemez. Bu nedenle hastalar beklenmeyen kanamalar gibi menstrual düzendeki değişiklikleri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Dihidrofolat redüktaz

Lamotrijin dihidrofolat redüktazın zayıf bir inhibitörüdür, bu nedenle uzun süreli tedavide folat metabolizmasıyla etkileşim gösterme olasılığı vardır. Buna rağmen, LAMICTAL, insanda uzun süreli uygulama sırasında, hemogloblin konsantrasyonunda, ortalama korpusküler hacim (MCV) veya serum veya eritrosit folat konsantrasyonlarında bir yıla kadar veya eritrosit folat konsantrasyonlarında beş yıla kadar belirgin değişiklikler oluşturmamıştır.

Böbrek yetmezliği

Son dönem böbrek yetmezliği olan bireylerde yapılan tek doz çalışmalarında lamotrijin plazma konsantrasyonları anlamlı derecede değişmemiştir. Ancak, glukuronid metabolitinin birikmesi beklenebileceğinden, böbrek yetmezliği olan hastalar tedavi edilirken dikkatli olunmalıdır.

Lamotrijin içeren başka preparatları alan hastalar

LAMICTAL, lamotrijin içeren bir başka preparatla tedavi edilen hastalara doktora danışmadan verilmemelidir.

Brugada tipi EKG

Aritmojenik ST-T anomalisi ve tipik Brugada EKG paterni lamotrijin ile tedavi edilen hastalarda bildirilmiştir. Brugada sendromlu hastalarda LAMICTAL kullanımı dikkatlice değerlendirilmelidir.

Çocuklarda gelişim

Lamotrijinin çocuklarda büyüme, cinsel olgunlaşma ile bilişsel, duygusal ve davranışsal gelişim üzerindeki etkisine dair veri bulunmamaktadır.

Epilepsi ile ilgili önlemler:

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi LAMICTAL'in aniden kesilmesi nöbetlerin geri dönmesini tetikleyebilir. Eğer güvenilirliği ilgilendiren bir nedenle (örneğin döküntü) ani ilaç kesilmesi gerekmiyorsa, LAMICTAL dozu iki haftalık bir sürede kademeli olarak azaltılmalıdır.

Literatürde, status epileptikus dahil çok şiddetli konvülsif nöbetlerin rabdomyolizis, çoklu organ yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabileceğine dair raporlar bulunmaktadır. Bunlar bazen ölümle sonuçlanabilir. Benzer vakalar LAMICTAL kullanımı ile de oluşabilir.

Nöbet sıklığında düzelme yerine klinik olarak anlamlı bir kötüleşme görülebilir. Birden fazla nöbet tipinin söz konusu olduğu hastalarda, bir nöbet tipindeki kontrolün gözlenen faydası, başka bir nöbet tipinde gözlenen kötüleşme karşısında değerlendirilmelidir.

Myoklonik nöbetlerde lamotrijin ile kötüleşme olabilir.

Veriler, enzim indükleyicileri ile kombinasyondan alınan cevapların enzim indükleyiciler hariç antiepileptik ilaçlar ile kombinasyona göre daha az olduğunu göstermektedir. Nedeni bilinmemektedir.

Tipik absans nöbetleri için lamotrijin kullanan çocuklardaki etkililik tüm hastalarda sürdürülemezdir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

Uridin 5'-difosfo (UDP) glukuronil transferazlar (UGT'ler), lamotrijinin metabolizmasından sorumlu enzimler olarak tanımlanmışlardır. Bu nedenle, glukuronidasyonu indükleyen veya inhibe eden ilaçlar, lamotrijinin görünür klirensini etkileyebilir. UGT'leri indüklediği bilinen sitokrom P450 3A4 (CYP3A4) enziminin güçlü veya orta indükleyicileri de lamotrijin metabolizmasını yükseltebilir.

Lamotrijin metabolizması üzerinde klinik olarak önemli bir etkiye sahip olduğu gösterilmiş olan ilaçlar, Tablo 2'de özetlenmiştir. Bu ilaçlar için özel dozlama kılavuzu, Bölüm 4.2'de verilmiştir.

Tablo 2. Diğer ilaçların lamotrijin glukuronidasyonu üzerine etkileri

Lamotrijin glukuronidasyonunu önemli derecede inhibe eden ilaçlar	Lamotrijin glukuronidasyonunu önemli derecede indükleyen ilaçlar	Lamotrijin glukuronidasyonunu önemli derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçlar
---	--	--

Valproat	Karbamazepin Fenitoin Primidon Fenobarbiton Rifampisin Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Etinilöstradiol/levonorgestrel kombinasyonu**	Lityum Bupropiyon Olanzapin Okskarbazepin Felbamat Gabapentin Levetirasetam Pregabalin Topiramet Zonisamid Aripiprazol
----------	--	--

* Doz şeması için bkz. Bölüm 4.2 — Özel hasta popülasyonlarına ilişkin ek bilgiler

**Diğer oral kontraseptifler ve HRT tedavileri çalışılmamıştır, ancak bunlar lamotrijin farmakokinetik parametrelerini benzer şekilde etkileyebilirler (bkz. Bölüm 4.2 - Özel Hasta Popülasyonlarında LAMICTAL İçin Genel Doz Önerileri (Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda dozlama); Bölüm 4.4 – Hormonal kontraseptifler).

Lamotrijinin sitokrom P450 enzimlerinin klinik olarak anlamlı indüksiyonuna veya inhibisyonuna neden olduğuna dair kanıt yoktur. Lamotrijin kendi metabolizmasını indükleyebilir, ancak etki orta düzeydedir ve önemli klinik sonuçlara sahip değildir.

- Antiepileptik ilaçlarla etkileşim (bkz. Bölüm 4.2)

Lamotrijinin glukuronidasyonunu inhibe eden valproat, lamotrijin metabolizmasını azaltır ve lamotrijinin ortalama yarı ömrünü yaklaşık iki kat artırır. Valproat ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sitokrom P450 enzimlerini indükleyen bazı AEİ'ler (örneğin, fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ve primidon) ayrıca UGT'leri de indükler ve bu nedenle lamotrijinin metabolizmasını artırırlar. Fenitoin, karbamazepin, feonbarbiton veya primidon ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karbamazepin almakta olan hastalarda LAMICTAL tedavisinin başlangıcını takiben baş dönmesi, ataksi, diplopi, bulanık görme ve bulantı gibi merkezi sinir sistemine ait bulgular kaydedilmiştir. Bu bulgular genellikle, karbamazepin dozunun azaltılması ile ortadan kalkar. Benzer bir etki lamotrijin ve okskarbazepin alan sağlıklı yetişkin gönüllülerdeki bir çalışmada da görülmüştür, fakat doz azaltımı araştırılmamıştır.

Lamotrijinin okskarbazepin ile birlikte verilmesi durumunda, lamotrijin seviyelerinde azalmayı gösteren literatür raporları bulunmaktadır. Ancak, sağlıklı yetişkin gönüllülerde 200 mg lamotrijin ve 1200 mg okskarbazepin kullanılan prospektif bir çalışmada, okskarbazepin lamotrijin metabolizmasını ve lamotrijin de okskarbazepin metabolizmasını değiştirmemiştir. Bu sebeple, okskarbazepin ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyonunun indükleyici olmadan lamotrijin ek tedavisi için tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı gönüllüler üzerinde yapılan bir çalışmada birlikte uygulanan felbamat (günde 2 kez 1.200 mg) ve LAMICTAL'in (10 gün boyunca günde 2 kez 100 mg) lamotrijinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

LAMICTAL'i tek başına veya gabapentin ile birlikte alan hastaların plazma seviyelerinin retrospektif analizlerine dayanarak, gabapentinin lamotrijinin görünen klerensini değiştirmedeği görülmektedir.

Plasebo kontrollü klinik çalışmalar sırasında levetirasetam ve lamotrijin arasındaki olası ilaç etkileşimi her iki ajanın da serum konsantrasyonlarının değerlendirilmesiyle belirlenmiştir. Bu veriler lamotrijinin levetirasetamın farmakokinetiğini ve levetirasetamın da lamotrijinin farmakokinetiğini etkilemediğini göstermiştir.

Lamotrijinin kararlı durum plazma konsantrasyonları pregabalinin birlikte uygulanmasından (günde 3 kez 200 mg) etkilenmemiştir. Lamotrijin ve pregabalin arasında farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Topiramate lamotrijinin plazma konsantrasyonlarında değişime yol açmamıştır. LAMICTAL'in uygulanması topiramate konsantrasyonlarında % 15 artış ile sonuçlanmıştır.

Epilepsi hastalarında yapılan bir çalışmada 35 gün boyunca zonisamidin (200 – 400 mg/gün) LAMICTAL (150 – 500 mg/gün) ile birlikte uygulanması, lamotrijinin farmakokinetiğini anlamlı düzeyde etkilememiştir.

LAMICTAL plazma konsantrasyonları, parsiyel başlangıçlı nöbetleri olan hastalar üzerinde gerçekleştirilen plasebo kontrollü klinik çalışmalarda eşzamanlı lakosamidin (200, 400 veya 600 mg/gün) etkilenmemiştir.

Parsiyel başlangıçlı ve primer jeneralize tonik-klonik nöbetleri olan hastalarda yardımcı perampaneli araştıran üç plasebo kontrollü klinik çalışmadan elde edilen veriler üzerinde yapılan bir birleştirilmiş analizde, değerlendirilen en yüksek perampanel dozu (12 mg/gün) lamotrijin klirensini %10'dan daha düşük bir düzeyde arttırmıştır. Bu etki büyüklüğünün klinik açıdan önemli olmadığı düşünülmektedir.

Diğer antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarında değişiklikler bildirilmiş olmasına rağmen kontrollü çalışmalarda lamotrijinin birlikte uygulandığı antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilediğine dair bir kanıt rastlanmamıştır. *In vitro* çalışmalardan elde edilen kanıtlar lamotrijinin protein bağlanma noktalarından diğer antiepileptik ilaçların yerine geçmediğini göstermiştir.

Diğer psikoaktif ajanlarla etkileşimler

20 sağlıklı deneye altı gün süreyle günde iki kez verilen 2 g anhidroz lityum glukonattan sonra lityum farmakokinetiği, 100 mg/gün LAMICTAL'in birlikte verilmesiyle değişmemiştir.

12 denekte çoklu oral bupropiyon dozları, tek doz LAMICTAL'in farmakokinetiği üzerine istatistiksel olarak anlamlı etkilere yol açmamıştır ve sadece lamotrijin glukuronide ait eğri altında kalan alanda hafif bir artışa neden olmuştur.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerdeki bir çalışmada 15 mg olanzapin lamotrijinin C_{maks} ve EAA değerlerini sırasıyla % 20 ve % 24 azaltmıştır. Bu büyüklükte bir etkinin klinik olarak anlamlı olması beklenmez. 200 mg Lamotrijin olanzapinin farmakokinetiğini etkilemez.

Günde 400 mg LAMICTAL'in çoklu oral dozlar halinde uygulanması 14 sağlıklı yetişkin gönüllüde 2 mg risperidonun tek doz farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir. 2 mg risperidonun lamotrijin ile birlikte uygulanmasını takiben 14 gönüllünün 12'sinde somnolans bildirilmiştir. Buna karşın risperidon tek başına uygulandığında 20 hastanın 1'inde somnolans bildirilirken, LAMICTAL tek başına uygulandığında bu etki bildirilmemiştir.

Bipolar I bozukluğu olan ve belirlenmiş lamotrijin (100 - 400 mg/gün) tedavisi gören 18 yetişkin içeren bir çalışmada 10 mg/gün olan aripiprazol dozu 7 günde hedef doza (30 mg/gün) çıkarılmış ve 7 gün daha tedaviye devam edilmiştir. Lamotrijinin ortalama C_{maks} ve EAA değerlerinde yaklaşık %10 azalma gözlenmiştir. Bu etki büyüklüğünün klinik bir sonuca yol açması beklenmemektedir.

İn vitro inhibisyon deneyleri, lamotrijinin primer metaboliti olan 2-N-glukuronidin oluşumunun, amitriptilin, bupropiyon, klonazepam, haloperidol veya lorazepamla ko-enküasyonu ile minimal olarak etkilendiğini göstermiştir. İnsan karaciğer mikrozomu kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen bufuralol metabolizması ile ilgili veriler, lamotrijinin başlıca CYP2D6 tarafından elimine edilen ilaçların klerensini azaltmadığını düşündürmüştür. *İn vitro* deneylerin sonuçları, lamotrijin klerensinin, klozapin, fluoksetin, fenelzin, risperidon, sertralin veya trazodon tarafından etkilenmesinin mümkün olmadığını göstermektedir.

Hormonal kontraseptiflerle etkileşim

Hormonal kontraseptiflerin lamotrijin farmakokinetiği üzerine etkisi:

16 kadın gönüllüdeki bir çalışmada, 30 mikrogram etinilöstradiol/150 mikrogram levonorgestrel içeren oral bir kontraseptif kombinasyonu, lamotrijinin oral klerensinde yaklaşık iki misli artışa neden olarak lamotrijin EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama % 52 ve % 39 azalmaya neden olmuştur. Serum lamotrijin konsantrasyonları inaktif ilaç haftası süresince (örneğin "ilaçsız hafta") kademeli olarak artarak inaktif ilaç haftası sonunda doz öncesi konsantrasyonlar ile birlikte tedavi sırasındakinden yaklaşık iki misli yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4). Sadece hormonal kontraseptiflere dayanarak, lamotrijin için doz arttırım kılavuzlarında değişikliğe gerek olmamalıdır, ancak lamotrijinin idame dozu hormonal kontraseptifler başlandığında arttırılmalı veya çoğu durumda azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Lamotrijinin hormonal kontraseptif farmakokinetiğine etkisi:

16 kadın gönüllüdeki bir çalışmada, 300 mg lamotrijin kararlı durum dozunun kombine oral kontraseptifin etinilöstradiol komponentinin farmakokinetiğine hiçbir etkisi olmamıştır. Levonorgestrel komponentinin oral klerensinde, levonorgestrel EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama % 19 ve % 12 azalmaya yol açan önemsiz bir artış gözlenmiştir. Çalışma sırasında serum FSH, LH ve östradiol ölçümleri bazı kadınlarda overlerin hormonal aktivitesinde bir miktar baskılanmaya işaret etmişse de serum progesteron ölçümü 16 denegin hiçbirinde ovülasyona ait hormonal kanıt göstermemiştir. Levonorgestrel klerensinin az miktarda artışının ve serum FSH ve LH değişikliklerinin overlerin ovülasyon aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir (bkz. Bölüm 4.4). 300 mg/gün dışındaki lamotrijin dozlarının etkisi çalışılmamıştır ve diğer kadın hormon preparatları ile çalışmalar yapılmamıştır.

Diğer ilaçlarla etkileşimler

10 erkek gönüllüdeki bir çalışmada, rifampisin lamotrijinin klerensini artırmış ve glukuronidasyondan sorumlu hepatik enzimlerin induksiyonuna bağlı olarak lamotrijin yarılanma ömrünü azaltmıştır. Birlikte rifampisin alan hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2)

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada lopinavir/ritonavir büyük ihtimalle glukuronidasyonu indükleyerek lamotrijinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık olarak yarıya indirmiştir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte tedavi gören hastalarda uygun tedavi rejimi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) lamotrijinin (tek 100 mg doz) plazma EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık %32 ve %6 oranında düşürmüştür. Atazanavir/ritonavir ile birlikte tedavi gören hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Lamotrijinin OCT 2 üzerindeki etkisini değerlendiren in vitro veriler lamotrijinin (N(2)-glukuronid metabolitinin değil) klinik olarak anlamlı konsantrasyonlarda OCT 2 inhibisyon potansiyelini göstermiştir. Bu veriler lamotrijinin bir OCT 2 inhibitörü olduğunu göstermektedir (IC50 değeri 53,8 mikrom) (bkz. bölüm 4.4). Lamotrijinin, OCT2 substratı olan, renal yolla atılan ürünlerle (metformin, gabapentin ve vareniklin gibi) birlikte kullanılması, bu tıbbi ürünlerin plazma seviyelerinde artışa neden olabilir. Bunun klinik önemi tam olarak tanımlanmamıştır, ancak bu tıbbi ürünleri birlikte kullanan hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel hasta popülasyonunda LAMICTAL kullanımıyla ilgili genel doz önerileri için Bölüm 4.2'ye bakınız.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkin hastalarda yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar uzman tavsiyesi almalıdır. Bir kadın gebe kalmayı planlarken antiepileptik tedavisi gözden geçirilmelidir. Epilepsi için tedavi edilen kadınlarda, kadın ve doğmamış çocuk için ciddi sonuçlara sahip nöbet alevlenmelerine yol açabileceğinden antiepileptik ilaç tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Kombine preparatlar ilgili antiepileptiklere bağlı olarak monoterapiden daha yüksek konjenital malformasyon riski ile ilişkili olabileceğinden mümkün olduğunda monoterapi tercih edilmelidir.

Gebelik dönemi

Lamotrijinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

LAMICTAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimestri sırasında lamotrijin monoterapisine maruz kalan gebe kadınlara ilişkin verilerin büyük kısmı (8700'den fazla), oral yarık dahil majör konjenital malformasyonlar açısından riskte önemli bir artışı düşündürmemektedir. Hayvan çalışmaları gelişimsel toksisite göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

LAMICTAL ile tedavinin gebelik sırasında gerekli olduğu düşünülüyorsa, en düşük olası terapötik doz önerilir.

Lamotrijin dihidrofolik asit redüktaz üzerinde bir miktar inhibe edici etkiye sahip olabileceğinden teoride folik asit düzeylerini azaltarak artmış embriyofötal hasar riskine yol açabilir (bkz. bölüm 4.4). Gebelik planlanırken ve erken gebelik sırasında folik asit alımı düşünülebilir.

Gebelik sırasında fizyolojik değişiklikler lamotrijin düzeylerini ve/veya terapötik etkiyi bozabilir. Gebelik sırasında potansiyel nöbet kontrolü kaybı riski ile azalmış lamotrijin plazma düzeylerine dair raporlar alınmıştır. Doğumdan sonra lamotrijin düzeyleri dozla ilişkili advers olaylar açısından bir risk ile birlikte hızla artabilir. Bu nedenle, lamotrijin serum konsantrasyonları gebelikten sonra, gebelik sırasında ve sonrasında, yine doğumdan hemen sonra izlenmelidir. Gerekli olduğunda doz, lamotrijin serum konsantrasyonu gebelikten önceki ile aynı düzeyde tutulacak şekilde ayarlanmalı veya klinik yanıtı göre adapte edilmelidir. Ayrıca, doğumdan sonra dozla ilişkili istenmeyen etkiler izlenmelidir.

Laktasyon dönemi

Lamotrijinin anne sütüne oldukça değişken konsantrasyonlarda geçtiği ve bebeklerde annedeki düzeyin yaklaşık %50'sine varan total lamotrijin düzeylerine neden olduğu

bildirilmiştir. Bu nedenle emzirilen bazı bebeklerde lamotrijin serum konsantrasyonları farmakolojik etkilerin meydana geldiği düzeylere erişebilir.

Emzirmenin potansiyel faydaları, bebekte oluşabilecek potansiyel advers etki riski karşısında değerlendirilmelidir. Bir kadın lamotrijin ile tedavi sırasında emzirmeye karar verirse, bebek sedasyon, döküntü ve az kilo alma gibi advers etkiler için izlenmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite

Hayvan deneyleri, lamotrijin ile fertilite bozukluğu göstermemiştir (bkz Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Gönüllülerle yapılan iki çalışmada LAMICTAL'in ince görsel motor koordinasyonu, göz hareketleri, vücut sallanması ve subjektif sedatif etkiler üzerine olan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. LAMICTAL ile yapılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diplopi gibi nörolojik özellik taşıyan advers olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalar, araç veya makine kullanmadan önce LAMICTAL tedavisinin kendilerini nasıl etkilediğini görmelidir.

Epilepsi

Tüm antiepileptik ilaç tedavilerinin kişilere göre değişkenlik gösteren cevabından dolayı, hastalar araç kullanma ve epilepsi konusunu kendi hekimine danışmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Epilepsi ve bipolar endikasyonlar için istenmeyen etkiler kontrollü klinik çalışmalar ve diğer klinik deneyimlerle elde edilmiş verileri temel alır ve aşağıda listelenmiştir. Sıklık kategorileri kontrollü klinik çalışmalardan elde edilir (epilepsi monoterapisi († ile tanımlanan) ve bipolar bozukluk (§ ile tanımlanan)). Sıklık kategorilerinin epilepsi ve bipolar bozukluktan klinik veriler arasında farklı olduğu durumlarda, en konservatif sıklık gösterilmektedir. Bununla birlikte kontrollü klinik çalışma verilerinin mevcut olmadığı durumlarda, sıklık kategorileri diğer klinik deneyimleri temel almıştır.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında şu sistem kullanılmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1000$), çok seyrek ($< 1/10.000$). bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, aplastik anemi, agranülositoz dahil hematolojik anomaliler¹, hemofagositik lenfohistiyositoz (bkz. Bölüm 4.4)

Bilinmiyor: Lenfadenopati¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Aşırı duyarlılık sendromu² (ateş, lenfadenopati, yüz ödemi, kan ve karaciğer anomalileri, dissemine intravasküler koagülasyon, çoklu organ yetmezliği gibi semptomlar dahil).

Bilinmiyor: Hipogammaglobulinemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Agresyon, iritabilite

Çok seyrek: Tik, halüsinasyon, konfüzyon.

Bilinmiyor: Kabus görme (klinik deneyim sırasında gözlenmiştir.)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı.

Yaygın: Somnolans^{†§}, baş dönmesi^{†§}, titreme[†], uykusuzluk[†], ajitasyon[§]

Yaygın olmayan: Ataksi[†]

Seyrek: Nistagmus[†], Aseptik menenjit (bkz. Bölüm 4.4)

Çok seyrek: Kararsızlık, hareket bozuklukları, Parkinson hastalığında kötüleşme³, ekstrapiramidal etkiler, koreoatetoz[†], nöbet sıklığında artış

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Çift görme[†], bulanık görme[†]

Seyrek: Konjunktivit.

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı[†], kusma[†], diyare[†], ağız kuruluğu[§]

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, hepatik fonksiyon bozukluęu⁴, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deri döküntüsü^{5†§}.

Yaygın olmayan: Alopesi

Seyrek: Stevens-Johnson Sendromu[§]

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla görülen ilaç reaksiyonu

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı[§]

Çok seyrek: Lupus-benzeri reaksiyonlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk[†], ağrı[§], sırt ağrısı[§]

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

¹Hematolojik anomaliler ve lenfadenopati aşırı duyarlılık sendromu ile ilişkili olabilir ya da olmayabilir (bkz. Bağışıklık sistemi bozuklukları).

²Döküntü; ateş, lenfadenopati, yüz ödemi ve kan ve karaciğer anomalileri dahil değişken sistemik semptomlar paterni ile ilişkili aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak bildirilmiştir.

Sendrom geniş bir klinik şiddet spektrumu gösterir ve nadiren dissemine intravasküler koagülasyon ve çoklu organ yetmezliğine yol açabilir. Döküntü belirgin olmasa da erken aşırı duyarlılık göstergelerinin (ateş, lenfadenopati) mevcut olabileceğine dikkat edilmelidir. Bu tip belirti ve semptomlar mevcutsa, hasta derhal değerlendirilmeli ve alternatif etiyoloji belirlenemezse LAMICTAL bırakılmalıdır.

³Bu etkiler diğer klinik deneyimler sırasında bildirilmiştir. Lamotrijinin önceden Parkinson hastalığı mevcut olan hastalarda parkinsonian semptomları kötüleştirebileceğine dair raporlar ve bu altta yatan rahatsızlığın görüldüğü hastalarda ekstrapiramidal etkiler ve koreoatetoza ilişkin izole raporlar alınmıştır.

⁴Hepatik fonksiyon bozukluğu genellikle aşırı duyarlılık reaksiyonları ile ilişkili olarak meydana gelmekle birlikte, aşikar aşırı duyarlılık belirtileri yokluğunda da izole vakalar bildirilmiştir.

⁵Yetişkinlerde yürütülen klinik çalışmalarda, deri döküntüleri lamotrijin kullanan hastaların %8-12'sine kadarında ve plasebo alan hastaların %5-6'sında meydana gelmiştir. Deri döküntüleri hastaların %2'sinde lamotrijin tedavisinin kesilmesine yol açmıştır. Genellikle makulopapüler görüntüde döküntü tedavi başlatıldıktan sonraki sekiz hafta içinde ortaya çıkar ve lamotrijinin kesilmesi ile düzelir (bkz. bölüm 4.4).

Nadiren, Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz (Lyell sendromu) ve Eozinofili ve sistemik semptomlarla görülen ilaç reaksiyonları (DRESS) dahil olmak üzere ciddi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden deri döküntüleri bildirilmiştir. Her ne kadar çoğu ilaç kesildiğinde düzelse de, bazı hastalarda geri dönüşümsüz skarlaşma görülmüş ve nadir ilişkili ölüm vakaları bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4).

Genel döküntü riski aşağıdakilerle güçlü ilişki göstermektedir:

- Lamotrijinden yüksek başlangıç dozları ve lamotrijin tedavisi için önerilen doz artırımının aşılması (bkz. bölüm 4.2)
- Eşzamanlı valproat kullanımı (bkz. bölüm 4.2)

Döküntü ayrıca değişken sistemik semptomlar paterni ile ilişkili aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak bildirilmiştir (bkz. İmmün sistem bozuklukları).

Lamotrijin ile uzun vadeli tedavi gören hastalarda kemik mineral yoğunluğunda azalma, osteopeni, osteoporoz ve kırık raporları alınmıştır. Lamotrijinin kemik metabolizmasını etkilediği metabolizma belirlenmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Maksimum terapötik dozu 10 - 20 kat aşan dozların akut olarak alımı bildirilmiş olup, ölümlerle sonuçlanan olgular da buna dahildir. Doz aşımı sonucunda meydana gelen semptomlar arasında nistagmus, ataksi, bilinç bozukluğu, grand mal konvülsiyon ve koma yer almaktadır. Doz aşımı hastalarında QRS genişlemesi (intraventriküler ileti gecikmesi) de gözlenmiştir. QRS süresinin 100 ms'den daha fazla uzaması, daha şiddetli toksisite ile ilişkilendirilebilir.

Doz aşımı durumunda, hasta hastaneye yatırılmalı ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır. Eğer gösterilmişse, absorpsiyonda azalmayı hedefleyen tedavi (aktif kömür) uygulanmalıdır. Diğer yönetim klinik olarak belirtildiği gibi olmalıdır. Doz aşımı tedavisinde hemodiyaliz deneyimi bulunmamaktadır. Böbrek yetmezliği olan 6 gönüllüde, 4 seanslık bir hemodiyaliz seansında lamotrijinin %20'si uzaklaştırılmıştır (bkz *Bölüm 5.2*).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler / Diğer Antiepileptikler

ATC kodu: N03A X09

Etki mekanizması:

Farmakolojik araştırmaların sonuçları, lamotrijinin, voltaj kapılı sodyum kanalları için kullanıma bağlı ve voltaja bağlı bir bloker olduğunu ortaya koymaktadır. Lamotrijin, nöronların uzun süreli tekrarlayan ateşlenmesini inhibe eder ve glutamatın (epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasında rolü olan bir aminoasit) patolojik salımını inhibe etmenin yanında, glutamatın meydana getirdiği aksiyon potansiyeli deşarjlarını da inhibe eder.

Farmakodinamik etkiler:

İlaçların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tasarlanmış testlerde, sağlıklı gönüllülere 240 mg lamotrijin kullanımının sonuçları, plasebodan farklı olmamış; ancak gerek 1000 mg fenitoin, gerekse 10 mg diazepam ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini anlamlı ölçüde bozmuş, vücut sallanmasını artırmış ve sübjektif sedatif etkiler yaratmıştır.

Başka bir çalışmada, 600 mg tek doz oral karbamazepin ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini anlamlı ölçüde bozarken, vücut sallanmasını ve kalp atım hızını da artırmış,

ancak 150 mg ve 300 mg dozlarındaki lamotrijinle elde edilen sonuçlar plasebodan farklı olmamıştır.

Klinik Çalışmalar

1-24 aylık çocuklarda klinik etkililik ve güvenlilik

1 ila 24 aylık hastalardaki parsiyal nöbetlerin ek tedavisinin etkililik ve güvenliliği, küçük ölçekli, çift kör, plasebo kontrollü bir geri çekme çalışmasında incelenmiştir. 177 denekte tedavi başlatılmıştır ve 2 ila 12 yaşındaki çocuklarınkine benzer bir titrasyon programı uygulanmıştır. Lamotrijin 2 mg tabletleri mevcut olan en düşük dozdur; bu nedenle, titrasyon fazı sırasında bazı olgularda standart doz programı adapte edilmiştir (örneğin, hesaplanan doz 2 mg'ın altında olduğunda, iki günde bir 2 mg tabl uygulaması yapılmıştır). Titrasyonun 2. haftasının sonunda serum düzeyleri ölçülmüştür ve konsantrasyon bu noktada erişkinlerde beklenen konsantrasyon olan 0,41 mikrogram/mL değerini aşıyorsa, doz azaltılmış ya da yükseltilmemiştir. 2. haftanın sonunda bazı hastalarda dozun %90'a kadar oranlarda düşürülmesi gerekmiştir. Yanıt veren 38 hasta (nöbet sıklığında >%40 düşüş), plaseboya ya da lamotrijin tedavisinin devamına randomize edilmiştir. Tedavisi başarısız olan deneklerin oranı, plasebo kolunda %84 (16/19 denek), lamotrijin kolunda %58'dir (11/19 denek). Fark istatistik açıdan anlamlı değildir: %26,3, %95 GA -%2,6 <> %50,2, p=0,07.

1 ila 24 aylık toplam 256 denek, 72 haftaya kadar sürelerde 1 ila 15 mg/kg/gün aralığında lamotrijin dozuna maruz kalmıştır. Lamotrijinin 1 aylık ila 2 yaşındaki çocuklarda güvenlilik profili daha büyük çocuklara benzerdir; yalnızca, daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında (%14) 2 yaşından küçük çocuklardaki (%26) nöbetlerin klinik belirgin kötüleşmesi daha sık olarak (>=%50) bildirilmiştir.

Lennox-Gastaut Sendromu'nda klinik etkililik ve güvenlilik:

Lennox-Gastaut Sendromu ile ilişkili nöbetlerde monoterapi için veri bulunmamaktadır.

Lamotrijinin kardiyak iletimine etkisi çalışması

Sağlıklı yetişkin gönüllülerdeki bir çalışma, lamotrijinin tekrarlı dozlarının (400 mg/gün'e kadar) kardiyak iletimi üzerine olan etkisini, 12 derivasyonlu EKG ile değerlendirerek, incelemiştir. Plasebo ile kıyaslandığında, lamotrijinin QT aralığı üzerinde anlamlı bir etkisi bulunmamaktadır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Lamotrijin feniltriazin sınıfına dahildir, beyazdan açık krem rengine değişen renklerde bir tozdur ve suda az oranda çözünür.

Emilim:

Lamotrijin önemli bir ilk geçiş metabolizması olmaksızın barsaktan hızla ve tamamen emilir. Doruk plazma konsantrasyonlarına ilacın oral yoldan alınmasından yaklaşık 2,5 saat sonra ulaşılır. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi yemekten sonra alındığında hafif gecikirse de, emilim derecesi besinlerden etkilenmez. Kararlı durum maksimum konsantrasyonu, kişiler arasında fazla değişkenlik gösterirse de aynı kişide konsantrasyon nadiren değişir.

Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi yemekten sonra alındığında hafif gecikirse de, emilim derecesi besinlerden etkilenmez.

Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma oranı yaklaşık % 55'tir. Plazma proteinlerinden ayrılmanın toksisiteyle sonuçlanma olasılığı hemen hiç yoktur.

Dağılım hacmi 0,92 ile 1,22 L/kg arasında değişir.

Biyotransformasyon:

UDP-glukuronil transferazlar lamotrijinin metabolizmasından sorumlu enzimler olarak tanımlanmıştır.

Lamotrijin kendi metabolizmasını doza bağlı olarak çok az indükler. Ancak, lamotrijinin diğer antiepileptik ilaçların farmakokinetiğini etkilediğine ilişkin kanıt olmayıp, eldeki veriler lamotrijin ve P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşim olasılığının pek bulunmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkinlerde ortalama kararlı durum klerensi yaklaşık 30 ml/dak'dır. Lamotrijinin klerensi esas olarak metaboliktir ve glukuronid ile konjüge olmuş materyelin ardından idrarla eliminasyonu şeklindedir. İlacın % 10'undan azı değişmemiş olarak idrarla atılır. İlaçla ilgili maddenin sadece % 2 kadarı feçesle atılır. Klerensi ve yarı ömrü dozdan bağımsızdır. Sağlıklı yetişkinlerdeki ortalama eliminasyon yarı ömrü yaklaşık 33 saattir (14 ila 103 saat arasında). Gilbert Sendromu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, görünür ortalama klerens normal kontrol grubuyla karşılaştırıldığında % 32 oranında azalmıştır, ancak bu değerler genel popülasyon için geçerli olan yayılım aralığı içindedir.

Lamotrijinin yarı ömrü beraberinde kullanılan ilaçlardan büyük ölçüde etkilenir. Ortalama yarı ömrü karbamazepin ve fenitoin gibi glukuronidasyon indükleyici ilaçlarla birlikte verildiğinde yaklaşık 14 saate düşmekte, tek başına valproat ile birlikte verildiğinde ortalama yaklaşık 70 saate çıkmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

İlacın farmakokinetik özellikleri, test edilen en yüksek tek doz olan 450 mg'a kadar lineerdir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği olan 12 gönüllüye ve hemodiyalize giren başka 6 bireye tek doz 100 mg lamotrijin verilmiştir. Ortalama klerensler, sağlıklı gönüllülerdeki 0,58 mL/dak/kg'a kıyasla 0,42 mL/dak/kg (kronik böbrek yetmezliği), 0,33 mL/dak/kg (hemodiyaliz arasında) ve 1,57 mL/dak/kg (hemodiyaliz sırasında) olarak gerçekleşmiştir. Ortalama plazma yarı ömürleri ise sağlıklı gönüllülerdeki 26,2 saate kıyasla 42,9 saat (kronik böbrek yetmezliği), 57,4 saat (hemodiyaliz arasında) ve 13,0 saat (hemodiyaliz sırasında) olarak gerçekleşmiştir. Ortalama olarak, vücutta mevcut olan lamotrijin miktarının yaklaşık % 20'si (yayılım aralığı

= 5,6 – 35,1) 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında elimine olmuştur. Bu hasta popülasyonu için, başlangıç LAMICTAL dozları için hastaların antiepileptik ilaç rejimi esas alınmalıdır. Azaltılmış idame dozları, anlamlı böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda etkili olabilir (bkz bölüm 4.2 ve 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Çeşitli derecelerde karaciğer bozukluğu olan 24 gönüllü ve kontrol grubu olarak 12 sağlıklı gönüllü üzerinde tek dozluk bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Lamotrijinin medyan görünür klerensi Derece A, B veya C (Child-Pugh Sınıflandırması) karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 0,31, 0,24 veya 0,10 mL/dak/kg iken, sağlıklı kontrollerde 0,34 mL/dak/kg olmuştur. Başlangıç, artırım ve idame dozları genellikle orta (Child-Pugh Derece B) veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda yaklaşık % 50, ağır (Child-Pugh Derece C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda ise yaklaşık % 75 azaltılmalıdır (bkz bölüm 4.2). Artırım ve idame dozları klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır.

Pediyatrik hastalar

Vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerens, çocuklarda yetişkinlerde olduğundan daha yüksek olup, en yüksek değerlere beş yaş altı çocuklarda ulaşılmaktadır. Lamotrijinin yarı ömrü çocuklarda yetişkinlerde olduğundan daha kısa olup karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlarla birlikte verildiğinde ortalama değeri yaklaşık 7 saat olmakta, tek başına sodyum valproat ile birlikte uygulandığında ise ortalama 45 ile 50 saat arası değerlere ulaşmaktadır (bkz. Bölüm 4.2).

2 ila 26 aylık bebekler

Vücut ağırlıkları 3 ila 16 kg arasında değişen, 2 ila 26 aylık 143 pediyatrik hastada, aynı vücut ağırlığına sahip, kg vücut ağırlığı başına 2 yaşından daha büyük çocuklarla benzer oral dozlar alan daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında klirens azalmıştır. Ortalama yarı ömrün, enzim indükleyici tedavi gören 26 aylıktan küçük bebeklerde 23 saat, valproat ile eşzamanlı uygulama durumunda 136 saat ve enzim indükleyicileri/inhibitörleri olmadan tedavi edilmiş gönüllülerde 38 saat olduğu hesaplanmıştır. Oral klirens için bireyler arası değişkenlik, 2 ila 26 aylık pediyatrik hastalardan oluşan grupta yüksektir (%47). 2 ila 26 aylık çocuklarda öngörülen serum konsantrasyon düzeyleri, genel olarak daha büyük çocuklardakiyle aynı aralıktadır; fakat büyük olasılıkla 10 kg'ın altında vücut ağırlığına sahip bazı çocuklarda daha yüksek C_{maks} düzeyleri gözlenecektir.

Geriatrik hastalar

Aynı çalışmalara katılan epilepsi hastası gençlerin ve yaşlıların dahil edildiği farmakokinetik analizden elde edilen klinik sonuçlar, lamotrijin klerensinin klinik açıdan önemli derecede değişmediğini göstermiştir. Tek dozdan sonra görünür klerens 20 yaşlarında 35 mL/dak'dan 70 yaşlarında 31 mL/dak'ya %12 oranında azalmıştır. 48 haftalık tedaviden sonraki azalma, genç ve yaşlı gruplar arasında 41 mL/dak'dan 37 mL/dak'ya olmak üzere % 10 olarak gerçekleşmiştir. Buna ilaveten, lamotrijinin farmakokinetik özellikleri 150 mg'lık tek dozu takiben 12 sağlıklı yaşlı gönüllüde incelenmiştir. Yaşlılardaki ortalama klerens (0,39 mL/dak/kg), 30 ile 450 mg arası tek dozlar sonrası yaşlı olmayan yetişkinlerle yapılan 9

çalışmadan elde edilen ortalama klerens (0,31 – 0,65 mL/dak/kg) değerleri yayılım aralığında bulunmaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksisite ve karsinojenik potansiyelle ilgili çalışmalara göre, klinik dışı veriler insanlarda özel bir tehlike ortaya koymamaktadır.

Kemirgenler ve tavşanlarda gerçekleştirilen üreme ve gelişim toksisitesi çalışmalarında, beklenen klinik maruziyetin altındaki ya da benzer maruziyet düzeylerinde teratojenik etki görülmemiştir ama fetüs ağırlığında düşüş ve iskelet kemikleşmesinde gerilik gözlemlenmiştir. Maternal toksisite şiddeti nedeniyle hayvanlarda daha yüksek maruziyet düzeyleri test edilemediği için, lamotrijinin teratojenik potansiyeli klinik maruziyet düzeyinin üzerinde karakterize edilmemiştir.

Sıçanlarda, gebeliğin geç döneminde ve erken postnatal dönemde lamotrijin uygulandığında, fetal ve postnatal mortalitede artış görülmüştür. Bu etkiler, beklenen klinik maruziyet düzeyinde gözlemlenmiştir.

Jüvenil sıçanlarda, erişkin insanlardaki terapötik maruziyetlerden yaklaşık iki kat daha yüksek maruziyet düzeylerindeki F1 hayvanlarında, Biel labirent testindeki öğrenme üzerinde etki, balanoprepusiyal ayrılmada ve vajina açılmasında hafif bir gecikme, postnatal vücut ağırlığı artışında düşüş görülmüştür.

Hayvanlar üzerinde yapılan deneklerde, lamotrijin için doğurganlık bozukluğu etkisi görülmemiştir. Sıçanlarda lamotrijin fetal folik asit düzeylerini düşürmüştür. Folik asit yetmezliğinin, hayvanlarda ve insanlardaki konjenital malformasyon riski artışıyla ilişkili olduğu varsayılmaktadır.

Lamotrijin, insan embriyonik böbrek hücrelerinde hERG kanalı kuyruk akışının dozla ilişkili inhibisyonuna yol açmıştır. IC₅₀ değeri maksimum terapötik serbest konsantrasyonun yaklaşık dokuz katı üzerindedir. Lamotrijin, hayvanlarda maksimum terapötik serbest konsantrasyonunun yaklaşık iki katına kadar maruziyetlerde QT uzamasına yol açmamıştır. Klinik bir çalışmada, sağlıklı erişkin gönüllülerin QT aralığı üzerinde lamotrijinin klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karbonat

Hidroksipropil selüloz

Alüminyum magnezyum silikat

Sodyum nişasta glikolat

Povidon K30

Sakarın sodyum

Frenk üzümü aroması 502.009/AP 0551

Magnezyum stearat

Saf su.

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında, kuru bir yerde ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

HDPE şişelerde içerisinde 30 tablet halinde bulunmaktadır.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Özel bir gereksinim yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı: GlaxoSmithKline İlaçları San. ve Tic. A.Ş.

Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza
B Blok 34394 1.Levent/İstanbul

Tel. no: 212 – 339 44 00

Faks no: 212 – 339 45 00

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

27/05/2003 - 114/07

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 27/05/2003

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ