

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

IVENSI DC 25 mg çözünür / çiğneme tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her tablet 25 mg lamotrijin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum nişasta glikolat	2 mg
Sakarin sodyum	0,62 mg

Diğer yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çözünür çiğneme tableti.

Frenk üzümü kokulu, beyaz ile beyaza yakın tablet. Çok yüzlü, belirgin oval biçimli, çentiksiz tabletin bir tarafında "GSCL5" baskısı, diğer tarafında "25" yazısı vardır. Tabletler hafif benekli olabilir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

Adölesanlar ve Yetişkinler (12 yaş üzeri)

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

Çocuklar (2 - 12 yaş arası)

IVENSI 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 IVENSI monoterapisine devam edebilir.

IVENSI tipik absans nöbetlerinin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

## Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

IVENSI, bipolar bozukluğu olan hastalarda, özellikle depresif atakları önleyerek, duygudurum ataklarının önlenmesinde endikedir.

### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji:

Hesaplanan lamotrijin dozu (sadece epilepsi tedavisinde) çocuklarda 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 IVENSI'yi kesen hastalarda yeniden IVENSI'ye başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olup olmadığını değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve IVENSI 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. IVENSI'nin kesilmesinden sonra geçen süre 5 yarı ömrü geçerse ilaç miktarı uygun program doğrultusunda idame dozuna kadar artırılmalıdır (bkz. bölüm 5.2).

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

Epilepsi

Önerilen doz artırımını ve idame dozlar 12 yaş ve üzeri adölesanlar ve yetişkinler için Tablo 1'de ve 2 ila 12 yaş arasındaki adölesanlar ve çocuklar için Tablo 2'de verilmektedir.

IVENSI 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).

Adölesanlar ve Yetişkinler (12 yaş üzeri) (bkz. Tablo 1)

Epilepsi monoterapisinde doz:

Monoterapide IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takip eden iki hafta için günde bir kez 50 mg'dır. Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 50 - 100 mg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 100 - 200 mg/gün'dür. Bazı hastalar beklenen cevaba ulaşmak için 500 mg/gün IVENSI'e ihtiyaç duyarlar.

Başlangıç dozu ve sonraki doz artırımını döküntü riski nedeniyle atlanmamalıdır. (bkz. bölüm 4.4).

Epilepsi ek tedavisinde doz:

Valproatı tek başına veya başka herhangi bir antiepileptik ilaçla birlikte alan hastalarda, IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için gün aşırı 25 mg, takip eden iki hafta için günde bir kez 25 mg'dır. Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 25 - 50 mg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 100 - 200 mg/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, IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 50 mg, takip eden iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 100 mg/gün'dür. Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 100 mg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu iki doza bölünmüş olarak 200 - 400 mg/gün'dür.

Bazı hastalar beklenen cevaba ulaşmak için 700 mg/gün IVENSI 'e ihtiyaç duyarlar.

Lamotrijin glukuronidasyonunu belirgin olarak indüklemeyen veya inhibe etmeyen ilaçları alan hastalarda, IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takip eden iki hafta için günde bir kez 50 mg'dır (bkz. bölüm 4.5). Daha sonra, optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 50 - 100 mg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame doz günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 100 - 200 mg/gün'dür.

Tablo 1: Epilepsi tedavisi gören 12 yaş üzeri yetişkinler için önerilen tedavi rejimi

<b>Tedavi rejimi</b>	<b>Hafta 1 - 2</b>	<b>Hafta 3 - 4</b>	<b>İdame Dozu</b>
Monoterapi	25 mg (günde bir kez)	50 mg (günde bir kez)	100 - 200 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak) İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 50 - 100 mg artırılabilir.  Bazı hastalar beklenen cevaba ulaşmak için 500 mg/gün'e ihtiyaç duyarlar.
<b>Valproat ile ek tedavi</b> (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5)			
Birlikte alınan ilaçlara bakılmaksızın valproat ile ek tedavi	12.5 mg (gün aşırı 25mg)	25 mg (günde bir kez)	100 - 200 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 25 - 50 mg artırılabilir.

<b>Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)</b>			
Bu doz rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır:  Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	50 mg (günde bir kez)	100 mg (ikiye bölünmüş dozlarda)	200 - 400 mg (iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 100 mg artırılabilir.  Bazı hastalar beklenen cevaba ulaşmak için 700 mg/gün'e ihtiyaç duyarlar.
<b>Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri olmadan ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)</b>			
Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır	25 mg (günde bir kez)	50 mg (günde bir kez)	100 - 200mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)  İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 50 - 100 mg artırılabilir.
IVENSI ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda (bkz. bölüm 4.5), IVENSI ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.			

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

Çocuklar (2 - 12 yaş arası) (bkz. Tablo 2)

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, IVENSI 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, IVENSI 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, IVENSI 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 2: 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
<b>Tipik absans nöbetinde monoterapi</b>	0.3 mg/kg (günde bir kez ya da iki doza bölünmüş)	0.6 mg/kg (günde bir kez ya da iki doza bölünmüş)	1 - 15 mg/kg (günde bir kez ya da 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.
<b>Valproat ile ek tedavi</b> (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.
<b>Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi</b> (bkz. Bölüm 4.5)			
Bu doz rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır:  Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	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.
<b>Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri olmadan ek tedavi</b> (bkz. Bölüm 4.5)			
Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonu 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 IVENSI 2 mg tablet- alınabilir. Eğer valproat kullanan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg'ın altında ise IVENSI 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 IVENSI 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 etkinliği gösterilmemiştir (bkz. Klinik Çalışmalar). Bu nedenle, IVENSI'nin iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

## Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

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

IVENSI, ileride depresif atak gelişme riski bulunan bipolar hastalarda kullanım için önerilmektedir.

Depresif atakların tekrarlanmasını önlemek için aşağıdaki geçiş rejimi izlenmelidir. Geçiş rejimi, altı hafta boyunca lamotrijin dozunu bir idame stabilizasyon dozuna artırmayı içermektedir (bkz. Tablo 3). Bundan sonra klinik olarak endike ise diğer psikotropik ve/veya antiepileptik ilaçlar kesilebilir (bkz. Tablo 4).

Manik atakların önlenmesi için ek tedavi yapılması düşünülmelidir, çünkü manik ataklarda IVENSI'nin etkinliği kesin olarak belirlenmemiştir.

Tablo 3: Bipolar bozukluk tedavisi gören yetişkinler için (18 yaş üstü) idame toplam günlük stabilizasyon dozuna ulaşmak için önerilen doz artırımını

Tedavi rejimi	Hafta 1 - 2	Hafta 3 - 4	Hafta 5	Hedef stabilizasyon dozu (Hafta 6)**
<b>a) Valproat ile ek tedavi (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5)</b>				
Bu doz rejimi, birlikte alınan diğer ilaçlara bakılmaksızın valproat ile kullanılmalıdır	12,5 mg (gün aşırı 25 mg)	25 mg (günde bir kez)	50 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	100 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)  (klinik yanıtı göre maksimum günlük doz 200 mg)

<b>b) Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)</b>				
Bu doz rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	50 mg/gün  (günde bir kez)	100 mg/gün  (iki doza bölünmüş)	200 mg/gün  (iki doza bölünmüş)	Hafta 6' da 300 mg/gün, optimum yanıt almak için gerekliyse hafta 7' de 400 mg/güne artırılır.  (iki doza bölünmüş)
<b>c) Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri olmadan lamotrijin monoterapisi VEYA ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)</b>				
Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır	25 mg/gün  (günde bir kere)	50 mg/gün  (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	100 mg/gün  (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	200 mg/gün  (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)  (100-400 mg/gün klinik çalışmalardaki doz aralığı)
NOT: IVENSI ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, IVENSI ile valproat birlikte alınırken önerilen doz artırımı uygulanmalıdır.				

\*\* Hedef stabilizasyon dozu klinik cevaba göre ayarlanır.

a) Lamotrijin glukuronidasyon inhibitörleri ile ek tedavi, örneğin Valproat

Valproat gibi glukuronidasyonu inhibe eden ilaçları birlikte alan hastalarda IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için gün aşırı 25 mg, takip eden iki hafta için günde bir kez 25 mg'dır. Doz, 5. haftada günde bir kez (veya iki doza bölünmüş olarak) 50 mg'a artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için hedef doz, günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 100 mg/gün'dür. Ancak, klinik cevaba bağlı olarak, maksimum günlük doz 200 mg'a kadar artırılabilir.

b) Valproat gibi inhibitörleri ALMAYAN hastalarda lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi

Bu doz rejimi fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon ve lamotrijin glukuronidasyonunu indüklediği bilinen diğer ilaçlarla kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

Halen lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen ilaçları alan ve valproat ALMAYAN hastalarda, IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 50 mg, takip eden iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 100 mg/gün'dür. Doz, 5. haftada iki doza bölünmüş olarak 200 mg/gün'e artırılmalıdır. Doz, 6. haftada 300 mg/gün'e artırılabilir, ancak optimal cevabı almak için gerekliyse hedef doz, 7. haftadan itibaren verilebilen iki doza bölünmüş olarak 400 mg/gün'dür.

c) IVENSI ile monoterapi veya lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçları alan hastalarda ek tedavi

IVENSI başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takip eden iki hafta için günde bir kez (veya iki doza bölünmüş olarak) 50 mg'dır. Doz, 5. haftada 100 mg/gün'e artırılmalıdır.

Optimal cevabı almak için hedef doz günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 200 mg/gün'dür. Bununla birlikte, 100 - 400 mg'lık doz aralığı klinik çalışmalarda kullanılmıştır.

Hedef günlük idame stabilizasyon dozuna ulaşıldığında aşağıdaki doz şemasında belirtildiği gibi diğer psikotropik ilaçlar kesilebilir (bkz. Tablo 4).

Tablo 4: Bipolar bozuklukta birlikte kullanılan psikotropik veya antiepileptik ilaçların kesilmesini takiben toplam günlük idame stabilizasyon dozu

Tedavi rejimi	Mevcut Lamotrijin stabilizasyon dozu (kesilmeden önce)	Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3'ten itibaren*
<b>a) Valproat'ın kesilmesi</b> (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5), lamotrijin orijinal dozuna göre				
Valproat'ın kesilmesi durumunda, stabilizasyon dozu, 100 mg/haftayı aşmayacak şekilde iki katına çıkarılır	100 mg/gün	200 mg/gün	Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün) (iki doza bölünmüş)	
	200 mg/gün		400 mg/gün	Bu dozu devam ettirin (400 mg/gün)
		300 mg/gün		
<b>b) Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerinin kesilmesi</b> (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5), lamotrijin orijinal dozuna göre				
Bu doz rejimi aşağıdakiler kesildiğinde kullanılmalıdır:  Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	400 mg/gün	400 mg/gün	300 mg/gün	200 mg/gün
	300 mg/gün	300 mg/gün	225 mg/gün	150 mg/gün
	200 mg/gün	200 mg/gün	150 mg/gün	100 mg/gün
<b>c) Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçların kesilmesi</b> (bkz. Bölüm 4.5)				
Bu doz rejimi Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçların kesilmesi durumunda kullanılmalıdır. (bkz. bölüm 4.5)	Doz artırımında elde edilen hedef dozu devam ettirin (200 mg/gün) (iki doza bölünmüş) (100 - 400 mg doz aralığı)			
NOT: IVENSI ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'leri alan hastalarda başlangıçta doz sabit tutularak klinik yanıtta göre lamotrijin tedavisi ayarlanır.				



\* Doz, gerekli olduğunda 400 mg/gün'e artırılabilir.

a) Lamotrijin glukuronidasyon inhibitörleriyle olan ek tedavinin kesilmesini takiben, örneğin valproat

Valproatın kesilmesini takiben IVENSI dozu, orijinal hedef stabilizasyon dozunun iki katına çıkarılmalıdır ve bu seviyede korunmalıdır.

b) Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavinin orijinal doza bağlı olarak kesilmesini takiben:

Bu rejim fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton, primidon veya IVENSI glukuronidasyonunu indüklediği bilinen diğer ilaçlarla kullanılmalıdır (bkz. bölüm 4.5).

IVENSI dozu, lamotrijin glukuronidasyon indükleyici ajan kesilirken 3 hafta boyunca kademeli olarak düşürülmelidir.

c) Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçların bırakılmasını takiben (bkz. bölüm 4.5)

Doz artırım programında ulaşılan hedef doz, diğer ilacın kesilmesi sırasında korunmalıdır.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda diğer ilaçların eklenmesinden sonra lamotrijin günlük dozunun ayarlanması:

Diğer ilaçların eklenmesinden sonra lamotrijin günlük dozunun ayarlanması konusunda klinik deneyim yoktur. Ancak, ilaç etkileşim çalışmalarına dayanarak aşağıdaki öneriler yapılabilir (bkz. Tablo 5):

Tablo 5. Bipolar bozukluğu olan hastalarda diğer ilaçların eklenmesinden sonra IVENSI günlük dozunun ayarlanması:

Tedavi rejimi	Mevcut IVENSI stabilizasyon dozu (mg/gün) (eklemeden önce)	Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3'ten itibaren
<b>a) Valproat eklenmesi</b> (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü – bkz. Bölüm 4.5), lamotrijin orijinal dozuna göre				
Bu doz rejimi, birlikte alınan ilaçlara bakılmaksızın valproat eklenmesi durumunda kullanılmalıdır	200 mg/gün	100 mg/gün	Bu dozu devam ettirin (100 mg/gün)	
	300 mg/gün	150 mg/gün	Bu dozu devam ettirin (150 mg/gün)	
	400 mg/gün	200 mg/gün	Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün)	
<b>b) Valproat ALMAYAN hastalarda lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerin eklenmesi</b> (bkz. Bölüm 4.5), lamotrijin orijinal dozuna göre				
	200 mg/gün	200 mg/gün	300 mg/gün	400 mg/gün

Bu dozaj rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin	150 mg/gün	150 mg/gün	225 mg/gün	300 mg/gün
Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	100 mg/gün	100 mg/gün	150 mg/gün	200 mg/gün
Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri (bkz. bölüm 4.5)				
<b>Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçların ilave edilmesi</b> (bkz. bölüm 4.5)				
Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır	Doz artırımında elde edilen hedef dozu devam ettirin (200 mg/gün)  (100-400 mg doz aralığı)			
NOT: IVENSI ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, IVENSI ile valproat birlikte alınırken önerilen doz artırımı uygulanmalıdır.				

Bipolar bozukluğu olan hastalarda IVENSI'nin kesilmesi

Klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında IVENSI'nin aniden kesilmesinden sonra advers olayların insidansı, şiddeti veya tipi ile ilgili artış olmamıştır. Bu nedenle, hastalar, dozu adım adım azaltmadan IVENSI'yi kesebilirler.

#### **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, 2, 3, 4 ve 5'e bakınız.

#### **Uygulama şekli:**

IVENSI 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:**

IVENSI böbrek yetmezliği olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır. Son aşamada böbrek yetmezliği olan hastalar için, IVENSI 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 IVENSI kullanımıyla ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.

Bipolar bozukluk tedavisinde:

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı): IVENSI 18 yaş altı çocuk ve adolesanlarda bipolar bozuklukta kullanım için endike değildir (bkz. bölüm 4.4). Randomize bir geri çekme çalışması anlamlı bir etkililik göstermediğinden ve intihar eğilimi bildirimlerinde artış olduğunu gösterdiğinden, IVENSI'nin 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanımı önerilmemektedir.

**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/150mikrogram) 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 IVENSI'ye başlanması:

Oral kontraseptifin lamotrijinin klerensini artırdığı gösterilmişse de (bkz. bölüm 4.4) sadece hormonal kontraseptif kullanımına dayanarak IVENSI için önerilen doz artırımı kılavuzunda ayarlama tavsiye edilmez. (bkz. Epilepsi için Tablo 1 ve Bipolar Bozukluk için Tablo 3) 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 IVENSI idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerini ALMAYAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin başlanması:

Çoğu durumda IVENSI idame dozunun iki misli kadar artırılması gerekecektir. (bkz. bölüm 4.4 ve 4.5). Hormonal kontraseptif kullanımına başlanmasından sonra lamotrijin dozunun bireysel klinik yanıtı göre her hafta 50 ila 100 mg 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 IVENSI idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ALMAYAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin kesilmesi:

Çoğu durumda IVENSI idame dozunun %50 kadar azaltılması gerekecektir (bkz. bölüm 4.4 ve 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 IVENSI idame dozlarını alan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ALAN hastalarda hormonal kontraseptiflerin başlanması ve kesilmesi:

Lamotrijin için önerilen idame dozunda değişiklik yapılması gerekmez.

Atazanavir/ritonavir ile kullanım:

Atazanavir/ritonavir ile kullanım:

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

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**

IVENSI, lamotrijine veya ilacın bileşimindeki diğer maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

#### 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

##### Deri döküntüsü

IVENSI tedavisi başlangıcından sonra genellikle ilk 8 hafta içinde oluşan advers deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu döküntülerin büyük kısmı hafif ve sınırlıdır, ancak hastaneye yatırmayı ve IVENSI 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 içerir. (bkz. bölüm 4.8).

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

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 IVENSI başlangıç dozları ve IVENSI 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 IVENSI 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 IVENSI'ye bağlı olmadığı açık değilse kullanımı hemen kesilmelidir. Daha önce IVENSI ile tedaviye bağlı döküntü nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda beklenen yararları riskinden açık olarak fazla değilse tekrar IVENSI tedavisine başlanması önerilmez. Eğer hastada IVENSI kullanımı ile birlikte SJS, TEN veya DRESS gelişmişse, bu hastalarda hiçbir zaman IVENSI 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 etyoloji mevcut değilse IVENSI kesilmelidir.

Aseptik menenjit olguların çoğunda ilaç kesildiğinde geri dönüşlüdür fakat bazı olgularda tekrar lamotrijin başladığında 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.

#### Bipolar bozuklukta klinik kötüleşme ve İntihar riski

Epilepsi hastalarında depresyon ve/veya bipolar bozukluk semptomları meydana gelebilir; epilepsi ve bipolar bozukluk hastalarında intihar riskinin arttığına ilişkin kanıt mevcuttur.

Bipolar bozukluğu olan hastaların % 25 - 50'si en az bir kez intihar girişiminde bulunmuştur ve bipolar bozukluk için IVENSI dahil ilaç alsın veya almasın depresif belirtilerin kötüleşmesi ve/veya intihar düşüncesi ve davranışı (intihar eğilimi) ortaya çıkabilir. Epilepsi hastalarının da intihar riskinin artmış olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır.

Anti epileptik ilaçlarla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Bu nedenle hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

Antiepileptik ilaçların (lamotrijin dahil) randomize plasebo kontrollü bir meta-analizi, ayrıca intihar düşüncesi ve davranışında küçük ölçekli bir artış göstermiştir. Bu riskin mekanizması bilinmemekte olup mevcut veriler lamotrijin için risk artışı olasılığını elimine etmemektedir.

Bipolar bozukluk için IVENSI alan hastalar, özellikle tedavinin başlangıcında veya doz değişikliği sırasında klinik kötüleşme (yeni belirtilerin ortaya çıkması) ve intihar eğilimi bakımından yakından izlenmelidir. İntihar davranışı veya intihar düşüncesi hikayesi olanlar, genç yetişkinler ve tedavi başlamadan önce belirgin olarak intihar düşüncesi olan bazı hastalar daha fazla risk taşırlar ve tedavi boyunca dikkatle izlenmeleri gereklidir.

Hastalar (ve hastaların bakıcıları), durumlarında herhangi bir kötüleşme (yeni belirtilerin ortaya çıkması dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı veya kendine zarar verme düşüncesi konusunda izlenmeleri gerektiği ve bu belirtiler oluştuğunda hemen tıbbi yardım aramaları konusunda uyarılmalıdır.

Klinik kötüleşme (yeni belirtilerin gelişmesi dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı ortaya çıkan hastalarda ve özellikle eğer bu belirtiler şiddetliyse, aniden ortaya çıktıysa, veya hastanın mevcut belirtilerinin bir parçası değilse, tedavinin bırakılma olasılığı da dahil tedavi rejiminin değiştirilmesi düşünülmelidir.

#### Hormonal kontraseptifler

Hormonal kontraseptiflerin IVENSI 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. Lamotrajın 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 IVENSI 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 etkileyebilirler.

IVENSI'nin hormonal kontraseptif etkinliğine etkisi:

16 sağlıklı gönüllüde yapılan bir etkileşim çalışması lamotrijin ve hormonal kontraseptif (etinilöstradiol/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 IVENSI alan bazı hastalarda bu değişikliklerin kontraseptif etkinliğin azalmasına yol açma olasılığı göz ardı edilemez. Bu nedenle hastalar beklenmeyen kanamalar gibi menstrual düzendeki değişiklikleri hemen bildirmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Lamotrijinin organik katyonik taşıyıcı 2 (OCT 2) maddelerine etkisi

Lamotrijin OCT 2 proteinleri aracılığıyla bir renal tübüler sekresyon inhibitörüdür (bkz. bölüm 4.5). Bu nedenle esas olarak bu yol ile atılan bazı ilaçların plazma düzeylerinde artışa yol açabilir. Lamotrijinin dofetilid gibi dar terapötik indekse sahip OCT 2 maddeleri ile eşzamanlı kullanımı önerilmez.

Dihidrofolat redüktaz

Lamotrijin dihidrofolat redüktazın zayıf bir inhibitörüdür, bu nedenle uzun süreli tedavide folat metabolizmasıyla etkileşim gösterme olasılığı vardır. Buna rağmen, IVENSI, insanda uzun süreli uygulama sırasında, hemoglobin 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

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

### 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 IVENSI 'in aniden kesilmesi nöbetlerin geri dönmesini tetikleyebilir. Eğer güvenilirliği ilgilendiren bir nedenle (örneğin döküntü) ani ilaç kesilmesi gerekmiyorsa, IVENSI dozu iki haftalık bir sürede kademeli olarak azaltılmalıdır.

Literatürde, status epileptikus dahil çok şiddetli konvülfif nöbetlerin rabdomiyolizis, çoklu organ yetmezliği ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabileceğine dair raporlar bulunmaktadır. Bunlar bazen ölümle sonuçlanabilir. Benzer vakalar IVENSI 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 önermektedir. Nedeni bilinmemektedir.

Tipik absans nöbetlerin tedavisi için lamotrijin kullanan çocuklardaki etkililik, tüm hastalarda sürdürülemezdir.

### Bipolar Bozukluk

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı):

Antidepresanlarla tedavi, majör depresif bozukluğu ve diğer psikiyatrik bozukluğu olan çocuklarda ve adolesanlarda intihar düşüncesi ve davranışı riskinde artış ile ilişkilidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani esasında "sodyum içermediği kabul edilebilir".

## **4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

UDP-glukuronil transferazlar lamotrijin metabolizmasından sorumlu enzimler olarak belirlenmiştir. Lamotrijinin hepatik oksidatif ilaç metabolize edici enzimleri klinikte belirgin olarak inhibe ettiğine veya indüklediğine dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır ve lamotrijin ve sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize olan ilaçlar arasında bir etkileşim beklenmez.



Lamotrijin kendi metabolizmasını indükleyebilirse de, bu etki önemli oranda değildir ve belirgin klinik sonuçlara neden olması beklenmez.

Tablo 6. 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 - (Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda dozlama); bölüm 4.2 – Hormonal kontraseptifler).

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).

Hepatik ilaç metabolize edici enzimleri indükleyen belirli antiepileptik ilaçlar (örneğin fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ve primidon) lamotrijinin glukuronidasyon metabolizmasını indükler ve lamotrijin metabolizmasını artırır. Fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton veya primidon ile eş zamanlı tedavi gören hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Karbamazepin almakta olan hastalarda IVENSI 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 IVENSI'nin (10 gün boyunca günde 2 kez 100 mg) lamotrijinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

IVENSI'yi tek başına veya gabapentin ile birlikte alan hastaların plazma seviyelerinin retrospektif analizlerine dayanarak, gabapentinin lamotrijinin görünen klerensini değiştirmediği 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. IVENSI'nin uygulanması topiramate konsantrasyonlarında % 15 artış ile sonuçlanmıştır.

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

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

Diğer psikoaktif ajanlarla etkileşmeler (bkz. bölüm 4.2)

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

12 denekte çoklu oral bupropiyon dozları, tek doz IVENSI'nin 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 IVENSI'nin 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 IVENSI tek başına uygulandığında hiç bir hastada bu bulgu gözlenmemiştir.

Bipolar I bozukluğu olan ve belirlenmiş lamotrijin ( $\geq 100 - 400$  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 aması beklenmemektedir.

*In 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 karaciğeri mikrozomu kullanılarak yapılan çalışmalardan elde edilen bufuralol metabolizması ile ilgili veriler, lamotrijinin başlıca CYP2D6 tarafından elimine edilen ilaçların klerensini azaltmadığını düşündürmüştür. *In vitro* deneylerin sonuçları, lamotrijin klerensinin, klozapin, fluoksetin, fenelzin, risperidon, sertralin veya trazodon tarafından etkilenmesinin olası 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 (“ilaçsız hafta”yı da içeren) yükselmiştir; inaktif tedavi haftası sonunda doz öncesi konsantrasyonlara göre, kombine tedavi sırasındakinden yaklaşık iki misli yüksek olmuştur (bkz. bölüm 4.4). Yalnızca hormonal kontraseptiflerin kullanımına dayalı olarak lamotrijin için önerilen doz yükseltme kılavuzlarında ayarlamalar gerekli değildir; fakat çoğu vakada hormonal kontraseptifler başlatılırken ya da kesilirken lamotrijinin idame dozunun artırılması ya da azaltılması gerekecektir (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 ve 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 indüksiyonuna 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 hastalara da 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 (bkz. bölüm 4.2). 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 µM) (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.

Laboratuvar testlerinde etkileşim

Lamotrijinin özellikle fensiklidin (PCP) olmak üzere bazı idrarda hızlı ilaç taraması tayinlerinde yalancı pozitif sonuca yol açabildiği bildirilmiştir. Pozitif sonucun doğrulanması için daha spesifik bir alternatif kimyasal yöntem kullanılmalıdır.

#### **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 anti epileptik tedavisi gözden geçirilmelidir. Epilepsi için tedavi edilen kadınlarda, kadın ve doğmamış çocuk için ciddi sonuçlara sahip nöbet alevlenmelerine yol açabileceğinden Anti epileptik ilaç tedavisinin aniden kesilmesinden kaçınılmalıdır. Kombine preparatlar ilgili anti epileptiklere 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.

IVENSI gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebeliğin ilk trimestresi 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).

IVENSI 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. Maruz kalan sınırlı bir grup bebekte, advers etki gözlenmemiştir.

Emzirmenin potansiyel faydaları, bebekte oluşabilecek potansiyel advers etki riski karşısında değerlendirilmelidir. Bir kadın lamotrijin ile tedavi sırasında emzirmeye karar verirse, bebek advers etkiler için izlenmelidir.

### **Üreme yeteneği / Fertilité**

Hayvan deneyleri, lamotrijin ile fertilité 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 IVENSI'nin ince görsel motor koordinasyonu, göz hareketleri, vücut sallanması ve subjektif sedatif etkiler üzerine olan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. IVENSI ile yapılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diplopi gibi nörolojik özellik taşıyan advers olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalar, araç veya makine kullanmadan önce IVENSI 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 MedDRA sınıflandırma sistemi kullanılmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ); yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ ); seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ ); 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 anomaliler <sup>1</sup>
Bilinmiyor:	Lenfadenopati <sup>1</sup>

### **Bağışıklık sistemi hastalıkları**

Çok seyrek:	Aşırı duyarlılık sendromu <sup>2</sup> (ateş, lenfadenopati, yüz ödemi, kan ve karaciğer anomalileri, dissemine intravasküler koagülasyon, çoklu organ yetmezliği gibi semptomlar dahil).
-------------	---

### **Psikiyatrik Bozukluklar**

Yaygın:	Agresyon, iritabilite
Çok seyrek:	Tik, halüsinasyon, konfüzyon.
Bilinmiyor:	Kabus görme (klinik deneyim sırasında gözlenmiştir.)

### **Sinir sistemi bozuklukları**

Çok yaygın:	Baş ağrısı.
Yaygın:	Somnolans <sup>†§</sup> , baş dönmesi <sup>†§</sup> , titreme <sup>†</sup> , uykusuzluk <sup>†</sup> , ajitasyon <sup>§</sup>
Yaygın olmayan:	Ataksi <sup>†</sup>
Seyrek:	Göz titremesi <sup>†</sup> , Aseptik menenjit (bkz. bölüm 4.4)
Çok seyrek:	Kararsızlık, hareket bozuklukları, Parkinson hastalığında kötüleşme <sup>3</sup> , ekstrapiramidal etkiler, koreoatetoz <sup>†</sup> , nöbet sıklığında artış

### **Göz bozuklukları**

Yaygın olmayan:	Çift görme <sup>†</sup> , bulanık görme <sup>†</sup>
Seyrek:	Konjunktivit.

### **Gastrointestinal bozuklukları**

Yaygın:	Bulantı <sup>†</sup> , kusma <sup>†</sup> , diyare <sup>†</sup> , ağız kuruluğu <sup>§</sup>
---------	--

### **Hepato-biliyer hastalıklar**

Çok seyrek:	Hepatik yetmezlik, hepatik fonksiyon bozukluğu <sup>4</sup> , karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme
-------------	--

### **Deri ve deri altı doku hastalıkları**

Çok yaygın:	Deri döküntüsü <sup>5†§</sup> .
Yaygın olmayan:	Alopesi
Seyrek:	Stevens-Johnson Sendromu <sup>§</sup>
Çok seyrek:	Toksik epidermal nekroliz, eozinofili ve sistemik semptomlarla görülen ilaç reaksiyonu

### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Yaygın:	Eklem ağrısı <sup>§</sup>
Çok seyrek:	Lupus-benzeri reaksiyonlar

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar**

Yaygın:	Yorgunluk <sup>†</sup> , ağrı <sup>§</sup> , sırt ağrısı <sup>§</sup>
---------	---

### Seçili advers reaksiyonların açıklaması

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

<sup>2</sup>Döküntü 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 etiyojisi belirlenemezse IVENSI 1 bırakılmalıdır.

<sup>3</sup>Bu etkiler diğer klinik deneyimler sırasında bildirilmiştir. Lamotrijinin önceden Parkinson hastalığı mevcut olan hastalarda parkinsonian semptomları kötüleştirilebileceğine dair raporlar ve bu altta yatan rahatsızlığın görüldüğü hastalarda ekstrapiramidal etkiler ve koreoatetozaya ilişkin izole raporlar alınmıştır.

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

<sup>5</sup>Yetişkinlerde 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) dahil olmak üzere ciddi potansiyel olarak yaşamı tehdit eden deri döküntüleri ve eozinofili ile sistemik semptomların eşlik ettiği ilaç reaksiyonu (DRESS) 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](http://www.titck.gov.tr); e- posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto: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: N03AX09

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 güvenlik 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.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda depresif atakların önlenmesindeki klinik etkililik

Bipolar I bozukluğu olan hastalarda depresif atakların önlenmesindeki etkinliği iki temel çalışmada gösterilmiştir.

SCAB20003, bipolar I bozukluğu olan ve yakın zamanda ya da o sırada majör depresif atak geçirmekte olan hastalarda depresyon ve/veya maninin nüksünü veya yinelenmesini uzun vadede önlemeye yönelik çok merkezli, çift kör, ikili plasebo ve lityum kontrollü, randomize sabit doz değerlendirmeli bir klinik çalışmadır. IVENSI monoterapisi veya IVENSI + psikotropik tedavi kullanarak stabilize edilen hastalar, şu beş tedavi grubundan birine randomize edilmişlerdir: Maksimum 76 hafta (18 ay) süreyle IVENSI (50, 200, 400 mg/gün), lityum (serum seviyesi 0.8 – 1.1 mMol/L) veya plasebo. Depresif veya manik bir ataktan dolayı ek ilaç tedavisi ya da elektrokonvülsif tedavi (EKT) ile müdahale etmek gerekmedikçe tedavi rejimlerine devam edilmiştir.

Birincil sonlanma noktası gerek ek ilaç tedavisi veya EKT şeklinde müdahalelerde “Duygudurum Atağı için Müdahaleye kadar geçen Zaman [TIME-(DAMZ)]” olmuştur. Bu sonlanma noktasının analizinde müdahale yapılmadan çalışmadan çıkan hastalarda elde edilen verilerin kullanıldığı üç yöntem uygulanmıştır. Bu analizlerde p-değerleri 0.003 ile 0.029 arasında değişmiştir. İlk depresif atağa kadar geçen zaman ile ilk manik/hipomanik ya da mikst atağa kadar geçen zamanın destekleyici analizlerinde IVENSI alan hastalarda ilk depresif atağa kadar geçen süre plasebo alan hastalara göre daha uzun olmuş (p=0.047), tedavide de manik/hipomanik ya da mikst ataklarda zamanla ilgili olarak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

SCAB2006, bipolar I bozukluğu olan ve yakın zamanda mani veya hipomani atağı geçiren ya da o sırada geçirmekte olanlar hastalarda mani ve/veya depresyonun nüks veya yinelenmesinin uzun süreli önlenmesinde IVENSI'nin çok merkezli, çift kör, ikili plasebo, lityum kontrollü, randomize, esnek dozlu değerlendirilmesini kapsayan bir klinik çalışmadır. Hastalar bir kez IVENSI

monoterapisi ya da IVENSI ve beraberinde psikotrop ilaç tedavisi ile stabilize edildikten sonra, aşağıdaki üç gruptan birine rastgele dağıtılmışlardır : Hepsi maksimum 76 haftaya (18 ay) süreyle olmak üzere IVENSI (100 – 400 mg/gün), lityum (serum seviyesi 0.8 – 1.1 mMol/L) veya plasebo. Bir duygudurum atağından (depresif ya da manik) dolayı ek ilaç tedavisi veya elektrokonvülsif tedavi (EKT) ile müdahale etmek gerekmedikçe tedavi şemalarına devam edilmiştir.

Birincil son nokta gerek ek ilaç tedavisi veya EKT şeklinde müdahalelerde “Duygudurum Atağı için Müdahaleye kadar geçen Zamanı [TIME-(DAMZ)]” olmuştur. Bu ölçütün analizinde müdahale yapılmadan çalışmadan çıkan hastalarda elde edilen verilerin kullanıldığı üç yöntem uygulanmıştır. Bu analizlerde p- değerleri 0.003 ile 0.023 arasında değişmiştir. İlk depresif atağa kadar geçen zaman ile ilk manik/hipomanik ya da mikst atağa kadar geçen zamanın destekleyici analizlerinde IVENSI alan hastalarda ilk depresif atağa kadar geçen süre plasebo alan hastalara göre daha uzun olmuş (p=0.015), tedavide de manik/hipomanik ya da mikst ataklarda zamanla ilgili olarak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

Klinik çalışmalarda destabilizasyon, mani veya hipomaniyi uyarma eğilimi, IVENSI tedavisi sırasında plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

Tablo 7 Bipolar I bozukluğu olan hastalarda duygudurum atakların önlenmesinde lamotrijinin etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçlarının özeti

76. Haftada olaysız kalan hastaların ‘Proporsiyonu’						
	Çalışma SCAB2003 Bipolar I			Çalışma SCAB2006 Bipolar I		
İnküzyon kriteri	Majör depresif episod			Majör manik episod		
	Lamotrijin	Lityum	Plasebo	Lamotrijin	Lityum	Plasebo
Müdahalesiz	0.22	0.21	0.12	0.17	0.24	0.04
p-değeri Log sıra testi	0.004	0.006	-	0.023	0.006	-
Depresyonsuz	0.51	0.46	0.41	0.82	0.71	0.40
p- değeri Log sıra testi	0.047	0.209	-	0.015	0.167	-
Mani olmayan	0.70	0.86	0.67	0.53	0.64	0.37
p- değeri Log sıra testi	0.339	0.026	-	0.280	0.006	-

Lamotrijinin duygudurum dengeleyicileri ile birlikte kullanımının etkililiği yeterince araştırılmamıştır.

#### Bipolar Bozukluğu Olan Çocuklar (10-12 yaş) ve Adölesanlar (13-17 yaş)

Çok merkezli, paralel gruplu, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir geri çekme çalışmasında, bipolar I bozukluk tanısı alan ve eşzamanlı antipsikotik veya başka duygudurum stabilize edici ajanlarla kombinasyon halinde lamotrijin ile tedavi edilirken hastalığı gerileyen ya da durumunda düzelme olan erkek ve kız çocuk ve adölesanlarda (10-17 yaş) duygudurum epizotlarını geciktirme amaçlı olarak ek tedavi şeklinde kullanılan lamotrijin IR'nin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Birincil etkililik analizinin (bipolar olayın ortaya çıkışına kadar geçen süre - TOBE) sonucu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış (p=0.0717), dolayısıyla etkililik gösterilmemiştir. Ek olarak, güvenlilik sonuçları, lamotrijin ile tedavi edilen hastalarda intihar davranışları bildiriminde artış olduğunu göstermiştir: plasebo ile 0 karşısında lamotrijin kolunda %5 (4 hasta) (bkz. bölüm 4.2).

Lamotrijinin kardiyak iletimine etkisi çalışması

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

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

Lamotrijin feniltiazin 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.

#### Besinlerin etkisi:

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 kişileriyle 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 olan hastalarda

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 IVENSI 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 olan hastalarda

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 hastalarda kullanım

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 bebeklerde kullanım

Vücut ağırlıkları 3 ila 16 kg arasında değişen, 2 ila 26 aylık 143 pediatrik hastada, aynı vücut ağırlığına sahip, kg vücut ağırlığı başına 2 yaşından daha büyük çocuklarla benzer oral dozlar alan daha büyük çocuklarla karşılaştırıldığında klerens 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 klerens için bireyler arası değişkenlik, 2 ila 26 aylık pediatrik 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 Cmax düzeyleri gözlenecektir.

## Geriyatrik hastalarda kullanım

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 güvenlilik verileri**

Güvenlilik farmakolojisi, yinelenen doz toksisitesi, genotoksosite 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. IC<sub>50</sub> 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  
Sakarin sodyum  
Frenk üzümü aroması 502.009/AP 0551  
Magnezyum stearat  
Saf su.

### **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3 Raf ömrü**

36 ay.

### **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

30° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.  
Kuru bir yerde saklayınız.  
Işıktan koruyunuz.

### **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

30 tablet halinde blisterler içinde bulunmaktadır.

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

Özel bir gereksinim yoktur.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı: Biovesta İlaçları Limited Şirketi  
Adresi: Büyükdere Cad. No.173, 1.Levent Plaza  
B Blok Kat 4 34394 1.Levent/İstanbul  
Tel. no: 212 – 324 27 53  
Fax. no: 212 – 324 27 54

**8. RUHSAT NUMARASI (LARI)**

12.09.2012 – 133/96

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12.09.2012

Son yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**