Fiyat ve Detaylar: https://www.ilacprospektusu.com/ilac/1/pediasure-cikolatali-toz-400-gr
ATC Kodu: https://www.ilacprospektusu.com/ara/ilac/atc/V06DB

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

İVENSİ DC 200 mg Çözünür / Çiğneme Tableti

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:
Her tablet 200 mg lamotrijin içerir.

Yardımcı maddeler:
Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Çözünür çiğneme tableti.
Frenk üzümü kokulu, beyaz ile beyaza yakın tablet. Çok yüzlü, belirgin oval biçimli, çentiksiz tabletin bir tarafında "GSEC5" baskısı, diğer tarafında "200" yazısı vardır. Tabletler hafif benekli olabilir.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

Yetişkinler (12 yaş üzeri)

İVENSİ 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)

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

Yeni teşhis edilmiş pediatrik hastalarda başlangıç olarak monoterapi önerilmemektedir.

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

Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

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

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Hesaplanan lamotrijin dozu çocuklarda (sadece epileptic) 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 İVENSİ'yi kesen hastalarda yeniden İVENSİ'ye başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olup olmadığını değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve İVENSİ için önerilen doz artırımının aşılmasıyla ilişkilidir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bir önceki dozdan sonra geçen süre ne kadar uzunsa, idame doza ulaşmak için gereken doz artırımı konusunda o kadar fazla dikkat gereklidir. İVENSİ'nin kesilmesinden sonra geçen süre 5 yarı ömrü geçerse ilaç miktarı uygun program doğrultusunda idame dozuna kadar artırılmalıdır (*bkz.* Farmakokinetik özellikler).

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

Epilepsi

İVENSİ 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.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Yetişkinler (12 yaş üzeri) (*bkz.* Tablo 1)

Epilepsi monoterapisinde doz:

Monoterapide İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takibeden 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 İVENSİ'ye ihtiyaç duyarlar.

Başlangıç dozu ve sonraki doz artırımı döküntü riski nedeniyle aşılmamalıdır (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Epilepsi ek tedavisinde doz:

Valproatı tek başına veya başka herhangi bir antiepileptik ilaçla birlikte alan hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için gün aşırı 25 mg, takibeden 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 AEİ'larla (valproat hariç) veya AEİ olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen AEİ'ları veya diğer ilaçları (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle ekileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) birlikte alan hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 50 mg, takibeden 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 İVENSİ'ye ihtiyaç duyarlar.

Lamotrijin glukuronidasyonunu belirgin olarak indüklemeyen veya inhibe etmeyen ilaçları alan hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takibeden iki hafta için günde bir kez 50 mg'dır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). 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

Tedavi rejimi		**Hafta 1 - 2**	**Hafta 3 - 4**	**İdame Dozu**
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.
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.
Valproat olmaksızın ek-tedavi	Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)	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.

	Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonu-nu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).	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.
İVENSİ ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), İVENSİ ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.				

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımı aşılmamalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

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

Valproatı tek başına veya başka herhangi bir antiepileptik ilaçla birlikte alan hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 0.15 mg/kg/gün, takibeden 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 AEİ'larla (valproat hariç) veya AEİ'lar olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen AEİ'ları veya diğer ilaçları (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) birlikte alan hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 0.6 mg/kg/gün, takibeden 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, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 0.3 mg/kg/gün, takibeden 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 değiştikçe 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**
Birlikte alınan ilaçlara bakılmaksızın valproat ile ek tedavi		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) idame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 0.3 mg/kg artırılabilir (maksimum 200 mg/gün).
Valproat olmaksızın ek tedavi	Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)	0.6 mg/kg (iki doza bölünmüş)	1.2 mg/kg (iki doza bölünmüş)	5 - 15 mg/kg (Günde bir kez veya iki doza bölünmüş) idame duruma ulaşmak için dozlar her 1 - 2 haftada 1.2 mg/kg artırılabilir (maksimum 400 mg/gün).
	Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonu-nu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).	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) idame duruma ulaşmak için dozlar her 1-2 haftada 0.6 mg/kg artırılabilir (maksimum 200 mg/gün).
Lamotrijin ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) lamotrijin ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.				
* Eğer valproat alan hastalarda hesaplanan günlük doz 2.5 - 5 mg ise ilk iki hafta için 5 mg İVENSİ günaşırı alınabilir. Eğer valproat alan hastalarda hesaplanan günlük doz 2.5 mg'dan az ise, İVENSİ kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı 17 kg'dan az olan pediyatrik hastalarda tavsiye edilen dozlama rehberlerini kullanarak İVENSİ tedavisine doğru bir şekilde başlamak olası değildir.				

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımı aşılmamalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

2 - 6 yaş arasındaki hastaların önerilen en yüksek idame dozuna ihtiyaç duymaları beklenir.

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, İVENSİ'nin iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir**.**

Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımı aşılmamalıdır (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

İVENSİ, 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 İVENSİ'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 artırımı

Tedavi rejimi	**Hafta 1 - 2**	**Hafta 3 - 4**	**Hafta 5**	**Hedef stabilizasyon dozu (Hafta 6)****
a) Lamotrijin glukuronidasyon inhibitörleri ile ek tedavi, örneğin Valproat	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) (maksimum günlük doz 200 mg)
b) Valproat gibi inhibitörleri ALMAYAN hastalarda lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek- tedavi Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim	50 mg (günde bir kez)	100 mg (iki doza bölünmüş)	200 mg (iki doza bölünmüş)	Hafta 6'da 300 mg, gerekliyse hafta 7'de 400 mg/güne artırılır. (iki doza bölünmüş)

şekilleri)				
c) İVENSİ ile monoterapi veya lamotrijinin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçları alan hastalarda ek tedavi	25 mg (günde bir kere)	50 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	100 mg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	200 mg (100-400 mg doz aralığı) (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)
NOT: İVENSİ ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, İVENSİ 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 İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için gün aşırı 25 mg, takibeden 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.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).
Halen lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen ilaçları alan ve valproat ALMAYAN hastalarda, İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 50 mg, takibeden 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 hedef doz, 7. haftadan itibaren verilebilen iki doza bölünmüş olarak 400 mg/gün'dür.

c) İVENSİ ile monoterapi veya lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçları alan hastalarda ek tedavi
İVENSİ başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez 25 mg, takibeden 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	**Hafta 1**	**Hafta 2**	**Hafta 3'ten itibaren***
a) Lamotrijin glukuronidasyon inhibitörlerinin kesilmesini takiben Örneğin valproat	100 mg/haftayı aşmayacak şekilde stabilizasyon dozunun iki katı örneğin 100 mg/gün hedef stabilizasyon dozu, 1. haftada 200 mg/güne artırılacaktır	Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün) (iki doza bölünmüş)	
b) Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerinin orijinal doza bağlı olarak kesilmesini takiben. Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile (*bkz*. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
c) Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçların bırakılmasını takiben (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)	Doz artırımında elde edilen hedef dozu devam ettirin (200 mg/gün) (iki doza bölünmüş) (100 - 400 mg doz aralığı)		
NOT: İVENSİ ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, İVENSİ ile valproat birlikte alınırken önerilen doz artırımı uygulanmalıdır.			

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

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

Valproatın kesilmesini takiben İVENSİ 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 İVENSİ glukuronidasyonunu indüklediği bilinen diğer ilaçlarla kullanılmalıdır (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

İVENSİ 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.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)

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 İVENSİ günlük dozunun ayarlanması:

<table>
<tr><th>Tedavi rejimi</th><th>Mevcut İVENSİ stabilizasyon dozu (mg/gün)</th><th>Hafta 1</th><th>Hafta 2</th><th>Hafta 3'ten itibaren</th></tr>
<tr><td rowspan="3">a) İVENSİ'nin orijinal dozuna bağlı olarak lamotrijin glukuronidasyon inhibitörlerinin, örneğin valproat, eklenmesi</td><td>200 mg</td><td>100 mg</td><td colspan="2">Bu dozu devam ettirin (100 mg/gün)</td></tr>
<tr><td>300 mg</td><td>150 mg</td><td colspan="2">Bu dozu devam ettirin (150 mg/gün)</td></tr>
<tr><td>400 mg</td><td>200 mg</td><td colspan="2">Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">b) Valproat ALMAYAN hastalarda ve İVENSİ orijinal dozuna bağlı olarak lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerin eklenmesi.

Bu dozaj rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır:
Fenitoin
Karbamazepin
Fenobarbiton
Primidon

Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri
(bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)</td><td>200 mg</td><td>200 mg</td><td>300 mg</td><td>400 mg</td></tr>
<tr><td>150 mg</td><td>150 mg</td><td>225 mg</td><td>300 mg</td></tr>
<tr><td>100 mg</td><td>100 mg</td><td>150 mg</td><td>200 mg</td></tr>
<tr><td>c) Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçların ilave edilmesi (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri)</td><td colspan="4">Doz artırımında elde edilen hedef dozu devam ettirin (200 mg/gün)

(100-400 mg doz aralığı)</td></tr>
<tr><td colspan="5">NOT: İVENSİ ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, İVENSİ ile valproat birlikte alınırken önerilen doz artırımı uygulanmalıdır.</td></tr>
</table>

Bipolar bozukluğu olan hastalarda İVENSİ'nin kesilmesi

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

Uygulama sıklığı ve süresi hastaların durumuna, tedaviye vereceği yanıta ve ilacın monoterapi şeklinde veya başka ilaçlarla birlikte alınıp alınmayacağına bağlı olarak değişir. Daha ayrıntılı bilgi için Tablo 1, Tablo 2, Tablo 3, Tablo 4 ve Tablo 5'e bakınız.

Uygulama şekli:

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

Özel hasta popülasyonlarına ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:
İVENSİ böbrek yetmezliği olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır. Son aşamada böbrek yetmezliği olan hastalar için, İVENSİ başlangıç dozları, hastaların AEİ rejimine dayandırılmalıdır; azaltılmış idame dozları, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için etkili olabilir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Daha ayrıntılı farmakokinetik bilgi için (*bkz.* Farmakokinetik özellikler).

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.* Farmakokinetik özellikler).

Pediyatrik popülasyon:
Epilepsi tedavisinde:
2 yaşın altındaki çocuklar: 2 yaşın altındaki çocuklarda İVENSİ kullanımıyla ilgili henüz yeterli bilgi bulunmamaktadır.
Bipolar bozukluk tedavisinde:
Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı): İVENSİ 18 yaş altı çocuk ve adolesanlarda bipolar bozuklukta kullanım için endike değildir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bipolar bozuklukta İVENSİ'nin güvenilirliği ve etkililiği bu yaş grubunda değerlendirilmemiştir. Bu nedenle bir doz önerisi yapılamamaktadır.

Geriyatrik popülasyon (65 yaş üstü):
Önerilen şemadan farklı doz ayarlaması gerekmemektedir. Bu yaş grubunda lamotrijinin farmakokinetiği, yaşlı olmayan yetişkin popülasyonundan anlamlı derecede farklılık göstermemektedir.

Hormonal kontraseptif alan kadınlar:

a) Halen hormonal kontraseptifleri alan hastalarda İVENSİ'ye başlanması:

Oral kontraseptifin lamotrijinin klerensini artırdığı gösterilmişse de (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) sadece hormonal kontraseptif kullanımına dayanarak İVENSİ için önerilen doz artırım kılavuzunda ayarlama tavsiye edilmez. (*bkz.* Epilepsi için Tablo 1 ve Bipolar Bozukluk için Tablo 3) Doz artırımı lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon

inhibitorune eklenip eklenmediğine orn. valproat, lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon indukleyicisine eklenip eklenmediğine, orn. karbamazepin, fenitoin,fenobarbital, primidon veya rifampin veya lamotrijinin valproat, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon veya rifampisin olmaksızın eklenip eklenmediğine dayanarak onerilen kılavuzlara gore yapılmalıdır.

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

Çoğu durumda İVENSİ idame dozunun iki misli kadar artırılması gerekecektir. (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Hormonal kontraseptif kullanımına başlanmasından sonra lamotrijin dozunun bireysel klinik yanıta göre her hafta 50 ila 100 mg artırılması önerilmektedir. Klinik yanıt daha yüksek doz artırımlarını desteklemediği sürece doz artırımları bu hızı aşmamalıdır.

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

Çoğu durumda İVENSİ idame dozunun %50 kadar azaltılması gerekecektir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri; Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). 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.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deri döküntüsü

İVENSİ tedavisi başlangıcından sonra genellikle ilk 8 hafta içinde oluşan advers deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu döküntülerin büyük kısmı hafif ve sınırlıdır, ancak hastaneye yatırmayı ve İVENSİ tedavisinin kesilmesini gerektiren ciddi döküntüler de bildirilmiştir. Bunlar; Stevens Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit edici döküntüleri de içerir. (*bkz.* İstenmeyen etkiler).

Tavsiye edilen mevcut İVENSİ dozlarının kullanıldığı çalışmalara katılan yetişkinlerde ciddi deri döküntüleri insidansı 500 epilepsi hastasında 1'dir. Bu vakaların yaklaşık yarısı SJS 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 İVENSİ başlangıç dozları ve İVENSİ tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli)
- Beraberinde valproat kullanımı (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli)

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

Döküntü gelişen tüm hastalar (yetişkinse ve çocuk) derhal değerlendirilmeli ve döküntünün İVENSİ'ye bağlı olmadığı açık değilse kullanımı hemen kesilmelidir. Daha önce İVENSİ ile tedaviye bağlı döküntü nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda beklenen yararları riskinden açık olarak fazla değilse tekrar İVENSİ tedavisine başlanması önerilmez.

Döküntü; ateş, lenfadenopati, yüz ödemi ve kan ve karaciğer anormallikleri dahil çeşitli sistemik semptomlarla birlikte görülen aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak da bildirilmektedir (*bkz.* İstenmeyen etkiler). Sendrom, klinik şiddet açısından geniş bir yayılım gösterebilir ve nadiren dissemine intravasküler koagülasyona ve multiorgan bozukluğuna 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 İVENSİ kesilmelidir.

İntihar riski

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

Bipolar bozukluğu olan hastaların % 25 - 50'si en az bir kez intihar girişimde bulunmuştur ve bipolar bozukluk için İVENSİ 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.

Bu ilaçla 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 bozuklukta klinik kötüleşme

Bipolar bozukluk için İVENSİ 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 intihar düşüncesi veya intihar girişimi bakımından 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 İVENSİ etkinliğine etkisi:

Etinil östradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) kombinasyonunun lamotrijinin klerensini yaklaşık iki misli artırarak lamotrijin düzeylerinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir (*bkz.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Titrasyonu takiben, maksimal bir terapötik yanıt için çoğu durumda daha yüksek idame dozları (2 misli kadar) gerekecektir. 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. Bu artışlar lamotrijin doz artışları inaktif ilaç haftasından önceki günlerde veya bu hafta içinde yapılırsa daha fazla olacaktır. Doz talimatları için 'Pozoloji ve uygulama şekli, Özel hasta popülasyonları için genel doz önerileri'ne bakınız.

Klinisyenler İVENSİ 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.

İVENSİ'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.* Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri). Bu değişikliklerin overlerin ovülasyon aktivitesine etkisi bilinmemektedir. Ancak, hormonal preparatlarla birlikte İVENSİ 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.

Dihidrofolat redüktaz

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

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

Epilepsi

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

Literatürde, status epileptikus dahil çok şiddetli konvülzif nöbetlerin rabdomiyolizis, multiorgan disfonksiyonu ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabileceğine dair raporlar bulunmaktadır. Bunlar bazen ölümle sonuçlanabilir. Benzer vakalar İVENSİ kullanımı ile de oluşabilir.

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.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

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 etkileşme 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 (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli)

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 Etinilöstradiol/levonorgestrel kombinasyonu*	Lityum Bupropiyon Olanzapin Okskarbazepin Felbamat Gabapentin Levetirasetam Pregabalin Topiramat Zonisamid

*Diğer oral kontraseptifler ve HRT çalışılmamıştır, ancak bunlar lamotrijin farmakokinetik parametrelerini benzer şekilde etkileyebilirler (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli - Özel Hasta Popülasyonlarında İVENSİ İçin Genel Doz Önerileri (Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda dozlama); Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Hormonal kontraseptifler).

- **AEİ'larla etkileşim (*bkz.* Kullanım Şekli ve Dozu)**

Lamotrijinin glukuronidasyonunu inhibe eden valproat, lamotrijin metabolizmasını azaltır ve lamotrijinin ortalama yarı ömrünü yaklaşık iki kat artırır.

Hepatik ilaç metabolize edici enzimleri indükleyen belirli antiepileptik ilaçlar (örneğin fenitoin, karbamazepin, fenobarbiton ve primidon) lamotrijinin glukuronidasyon metabolizmasını indükler ve lamotrijin metabolizmasını artırır.

Karbamazepin almakta olan hastalarda İVENSİ 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.

Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 200 mg lamotrijin ve 1200 mg okskarbazepin kullanılan bir çalışmada, okskarbazepin lamotrijin metabolizmasını ve lamotrijin de okskarbazepin metabolizmasını değiştirmemiştir.

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

İVENSİ'yi tek başına veya gabapentin ile birlikte alan hastaların plazma seviyelerinin retrospektif analizlerine dayanarak, gabapentinin lamotrijinin görünen klerensini değiştirmediğini söyleyebiliriz.

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. Lamortijin ve pregabalin arasında farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

Topiramat lamotrijinin plazma konsantrasyonlarında değişime yol açmamıştır. İVENSİ'nin uygulanması topiramat konsantrasyonlarında % 15 artış ile sonuçlanmıştır.

Epilepsi hastalarında yapılan bir çalışmada 35 gün boyunca zonisamidin (200 – 400 mg/gün) İVENSİ (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 konsantrasyolarını etkilediğine dair bir kanıta rastlanmamıştır. *In vitro* çalışmalardan elde edilen kanıtlar lamotrijinin protein bağlanma noktalarından diğer antiepileptik ilaçların yerine geçmediğini göstermiştir.

- **Diğer psikoaktif ajanlarla etkileşmeler (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli)**

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

12 denekte çoklu oral bupropiyon dozları, tek doz İVENSİ'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. Lamotrijin 200 mg olanzapinin farmakokinetiğini etkilemez.

Günde 400 mg İVENSİ'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 İVENSİ tek başına uygulandığında hiç bildirilmemiştir.

In vitro inhibisyon deneyleri, lamotrijinin primer metaboliti olan 2-N-glukuronidin oluşumunun, amitriptilin, bupropiyon, klonazepam, fluoksetin, haloperidol veya lorazepamla ko-enkübasyonu ile minimal olarak etkilendiğini göstermiştir. İnsan karaciğeri mikrozomunda bufuralol metabolizması ile ilgili veriler, lamotrijinin başlıca CYP2D6 tarafından elimine edilen ilaçların klerensini azaltmadığını öne sürmektedir. *In vitro* deneylerinin sonuçları, lamotrijin klerensinin, klozapin, 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 mcg etinilöstradiol/150 mcg 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. Pozoloji ve uygulama şekli - Özel Hasta Popülasyonlarında İVENSİ İçin Genel Doz Önerileri (Hormonal kontraseptif kullanan kadınlarda dozlama); Özel kullanım uyarıları ve önlemleri – Hormonal kontraseptifler).

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 Cmaks 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 deneğin hiçbirinde ovülasyona ait hormonal kanıt göstermemiştir. Levonorgestrel klerensinin az miktarda artışının ve serum FSH ve LH değişikliklerinin overlerin ovülasyon aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir (bkz. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). 300 mg/gün dışındaki lamotrijin dozlarının etkisi çalışılmamıştır ve diğer kadın hormon preparatları ile çalışmalar yapılmamıştır.

- **Diğer ilaçlarla etkileşmeler**

10 erkek gönüllüdeki bir çalışmada, rifampisin lamotrijinin klerensini artırmış ve glukuronidasyondan sorumlu hepatik enzimlerin indüksiyonundan ötürü lamotrijin yarılanma ömrünü azaltmıştır. Birlikte rifampisin alan hastalarda, lamotrijin ile birlikte glukuronidasyon indükleyicisi alanlar için önerilen tedavi rejimi kullanılmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli)

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada lopinavir/ritonavir büyük ihtimalle glukuronidasyonu indükleyerek lamotrijinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık olarak yarıya indirmiştir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte tedavi gören hastalarada lamotrijin ve glukuronidasyon indükleyicileri birlikte uygulandığında tavsiye edilen tedavi rejimi uygulanmalıdır (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye
Gebelik Kategorisi C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)
Lamotrijinin gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.
İVENSİ gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebelik dönemi
Klinik öncesi çalışmalar:
Hayvanlar üzerinde yapılan reprodüksiyon çalışmalarında lamotrijin uygulaması fertiliteye zarar vermemiştir.

İnsanlarda elde edilen veriler:
Çok sayıda prospektif gebelik kayıtlarından elde edilen pazarlama sonrası veriler, gebeliğin ilk üç ayında İVENSİ monoterapisine maruz kalan 2000'in üzerinde kadının gebelik sonuçlarını içermektedir. Toplamda bu veriler, sınırlı sayıdaki kayıtlardan izole damak yarığı malformasyonu riskinde artış bildirilmişse de, majör konjenital malformasyon riskinde büyük ölçüde bir artış ortaya koymamaktadır. Bir vaka kontrol çalışması, lamotrijine maruziyet sonrasında oluşan defektlerle karşılaştırıldığında, damak yarığı riskinde artış göstermemiştir.

İVENSİ'nin çoklu ilaç kombinasyonları içinde kullanımından elde edilen veriler, diğer ajanlarla ilişkili malformasyon riskinin eşzamanlı İVENSİ kullanımı ile etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek için yetersizdir.

İVENSİ gebelikte ancak beklenen yararın, fetüse olan potansiyel riskten daha fazla olduğu durumlarda kullanılmalıdır.

Gebelik sırasındaki fizyolojik değişiklikler lamotrijin düzeylerini ve/veya terapötik etkisini etkileyebilir. Gebelik sırasında lamotrijin düzeylerinin azaldığına dair raporlar bildirilmiştir. İVENSİ tedavisi sırasında gebe kadınlara uygun klinik tedavi sağlanmalıdır.

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.

Üreme yeteneği (fertilite)

İVENSİ'nin insan fertilitesi üzerine etkisi hakkında hiçbir deneyim bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Gönülülerle yapılan iki çalışmada İVENSİ'nin ince görsel motor koordinasyonu, göz hareketleri, vücut sallanması ve subjektif sedatif etkiler üzerine olan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. İVENSİ ile yapılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diplopi

gibi nörolojik özellik taşıyan advers olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalar, araç veya makine kullanmadan önce İVENSİ 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

İstenmeyen etkiler, mevcut verilere dayanarak epilepsi ve bipolar bölümlerine ayrılmıştır. Ancak, lamotrijinin genel güvenilirlik profili dikkate alınırken her iki bölüme başvurulmalıdır. Pazarlama sonrası gözetimlerden elde edilen istenmeyen etkiler epilepsi bölümüne dahil edilmiştir.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında şu sistem kullanılmıştır: Çok yaygın (>1/10), yaygın (>1/100, <1/10), yaygın olmayan (>1/1000, <1/100), seyrek (>1/10,000, <1/1000), çok seyrek (<1/10,000). bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Epilepsi

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Çok yaygın:	Deri döküntüsü.
Seyrek:	Stevens Johnson Sendromu
Çok seyrek:	Toksik epidermal nekroliz.

Yetişkinlerde yapılan çift kör, ek tedavi klinik çalışmalarda, deri döküntüsü İVENSİ alan hastaların % 10'unda ve plasebo alanların % 5'inde meydana gelmiştir. Deri döküntüleri İVENSİ alan hastaların % 2'sinde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Döküntü genellikle makülopapüler görünüşte olup genellikle tedavinin başlamasından itibaren 8 hafta içinde meydana gelmiştir ve İVENSİ'nin kesilmesiyle düzelmiştir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Seyrek olarak, Stevens Johnson sendromu ve toksik epidermal nekrolizi (Lyell Sendromu) de içeren ciddi, potansiyel olarak yaşamı tehdit eden deri döküntüleri bildirilmiştir. Hastaların çoğunluğunda ilacın kesilmesiyle düzelme olmakla beraber, bazı hastalarda geri dönüşümsüz yara izleri ve seyrek vakalarda ölüm bildirilmiştir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri).

Döküntü riskinin aşağıdakilerle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir:
- İVENSİ'nin yüksek başlangıç dozları ve İVENSİ tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).
- Beraberinde valproat kullanımı (*bkz.* Pozoloji ve uygulama şekli).

Döküntü aynı zamanda değişik sistemik semptomlarla ilgili olarak bir aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak da bildirilmiştir (*bkz* . Bağışıklık sistemi bozuklukları**).

Kan ve lenf sistemi bozuklukları

Çok seyrek:	Hematolojik anormallikler (nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, aplastik anemi ve agranülositoz dahil), lenfadenopati.

Hematolojik anormallikler ve lenfadenopati aşırı duyarlılık sendromu ile ilgili olabilir veya olmayabilir (*bkz*. Bağışıklık sistemi bozuklukları**)

Bağışıklık sistemi bozuklukları

Çok seyrek:	Aşırı duyarlılık sendromu** (ateş, lenfadenopati, yüz ödemi, kan ve karaciğer anormallikleri, dissemine intravasküler koagülasyon, multiorgan disfonksiyonu gibi belirtiler dahil).

** Döküntü aynı zamanda aralarında ateş, lenfadenopati, yüz ödemi, kan ve karaciğer anormallikleri gibi çeşitli sistemik semptomlarla birlikte görülen aşırı duyarlılık sendromunun bir parçası olarak da bildirilmiştir. Sendrom klinik şiddet açısından geniş bir yayılım gösterir ve nadiren dissemine intravasküler koagülasyona ve multiorgan bozukluğuna neden olabilir. Döküntü olmasa da aşırı duyarlılığın erken belirtilerinin (örneğin ateş, lenfadenopati) var olabileceği unutulmamalıdır. Bu gibi belirti ve semptomlar mevcutsa, hasta derhal değerlendirilmeli ve alternatif bir etiyoloji belirlenemezse İVENSİ kesilmelidir.

Psikiyatrik bozukluklar

Yaygın:	Agresyon, iritabilite.
Çok seyrek:	Tik, halüsinasyon, konfüzyon.

Sinir sistemi bozuklukları

Monoterapi olarak yürütülen klinik çalışmalarda:

Çok yaygın:	Baş ağrısı.
Yaygın*:*	Somnolans, uykusuzluk, baş dönmesi, tremor.
Yaygın olmayan:	Ataksi.
Seyrek:	Nistagmus

Diğer klinik çalışmalarda:

Çok yaygın:	Somnolans, ataksi, baş ağrısı, baş dönmesi.
Yaygın:	Nistagmus, tremor, uyuşukluk, uykusuzluk.
Çok seyrek:	Aseptik menenjit, ajitasyon, dengesizlik, hareket bozuklukları, Parkinson hastalığında kötüleşme, ekstrapiramidal etkiler, koreoatetozis, nöbet sıklığında artış.

İVENSİ'nin önceden Parkinson hastalığı olanlarda Parkinson semptomlarını kötüleştirdiğine dair raporlar ve bu altta yatan koşula sahip olmayan hastalarda da ekstrapiramidal etkiler ve koreoatetozis görüldüğüne dair nadir raporlar bulunmaktadır.

Göz bozuklukları

Monoterapi olarak yürütülen klinik çalışmalarda:
Yaygın olmayan: Diplopi, bulanık görme

Diğer klinik çalışmalarda:
Çok yaygın: Diplopi, bulanık görme.
Seyrek: Konjunktivit.

Gastrointestinal bozuklukları

Monoterapi olarak yürütülen klinik çalışmalarda:
Yaygın: Bulantı, kusma, ishal.

Diğer klinik çalışmalarda:
Çok yaygın: Bulantı, kusma
Yaygın: İshal

Hepato-biliyer bozuklukları

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme, karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği.

Karaciğer fonksiyon bozukluğu genelde aşırı duyarlılık reaksiyonlarıyla ilgili olarak meydana gelir, ancak açık aşırı duyarlılık belirtileri olmaksızın nadir vakalar da rapor edilmiştir.

Kas-iskelet bozuklukları ve bağ dokusu bozuklukları

Çok seyrek: Lupus-benzeri reaksiyonlar.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Yaygın: Yorgunluk.

Bipolar Bozukluk

Aşağıdaki advers etkiler, İVENSİ'nin genel güvenilirlik profili için epilepside görülenlerle birlikte dikkate alınmalıdır.

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bipolar bozukluk ile ilgili klinik çalışmalar sırasında:
Çok yaygın: Deri döküntüsü.
Seyrek: Stevens Johnson Sendromu.

İVENSİ ile yapılan bütün bipolar bozukluk çalışmaları (kontrollü ve kontrolsüz) göz önüne alındığında, İVENSİ alan hastaların % 12'sinde deri döküntüleri meydana gelmiştir. Oysa, bipolar bozukluk olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, lamotrijin alan hastaların %8'inde ve plasebo alan hastaların % 6'sında deri döküntüleri meydana gelmiştir.

Sinir sistemi bozuklukları

Bipolar bozukluk ile ilgili klinik çalışmalar sırasında:
Çok yaygın: Baş ağrısı.
Yaygın: Ajitasyon, uyuklama, baş dönmesi.

Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları

Bipolar bozukluk ile ilgili klinik çalışmalar sırasında:
Yaygın: Artralji.

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin bozukluklar

Bipolar bozukluk ile ilgili klinik çalışmalar sırasında:
Yaygın: Ağrı, sırt ağrısı.

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Maksimum terapötik dozu 10 - 20 kat aşan dozların akut olarak alımı bildirilmiştir. Doz aşımı sonucunda meydana gelen semptomlar arasında nistagmus, ataksi, bilinç bozukluğu ve koma yer almaktadır.

Doz aşımı durumunda, hasta hastaneye yatırılmalı ve uygun destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler

ATC kodu: N03A X09

Etki mekanizması:

Farmakolojik araştırmaların sonuçları, lamotrijinin, voltaj kapılı sodyum kanalları için kullanıma bağlı bir bloker olduğunu ortaya koymaktadır. Lamotrijin, nöron kültürlerinde, uzun süreli tekrarlayan uyarılarda, kullanıma ve voltaja bağlı bir blokaj meydana getirir ve glutamatın (epileptik nöbetlerin ortaya çıkmasında önemli bir rol oynayan 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.

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. İlacın farmakokinetik özellikleri, test edilen en yüksek tek doz olan 450 mg'a kadar lineerdir. Kararlı durum maksimum konsantrasyonu, kişiler arasında fazla değişkenlik gösterirse de aynı kişide konsantrasyon nadiren değişir.

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 (AEİ) farmakokinetiğini etkilediğine ilişkin kanıt olmayıp, eldeki veriler lamotrijin ve P_{450} enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşim olasılığının pek bulunmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkinlerde ortalama kararlı durum klerensi 39 ± 14 mL/dak'dır. Lamotrijinin klerensi esas olarak metaboliktir ve glukuronid ile konjüge olmuş materiyelin 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 24 ile 35 saat arasındadır. 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.* Pozoloji ve uygulama şekli ve Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Besinlerin etkisi:

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

Hastalarda 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 CL/F, 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 İVENSİ dozları için hastaların antiepileptik ilaç rejimi esas alınmalıdır. Azaltılmış idame dozları, anlamlı böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda etkili olabilir.

- 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 şiddette (Child-Pugh Derece B) karaciğer bozukluğu olan hastalarda yaklaşık % 50, ağır (Child-Pugh Derece C) karaciğer bozukluğu olan hastalarda ise yaklaşık % 75 azaltılmalıdır. Artırım ve idame dozları klinik yanıta 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.* Pozoloji ve uygulama şekli).

- Geriyatrik hastalarda kullanım:

Aynı çalışmalara katılan epilepsi hastası gençlerin ve yaşlıların dahil edildiği farmakokinetik analizden elde edilen klinik sonuçlar, yaşlılarda 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.

Klinik Çalışmalar

1-24 aylık parsiyel nöbetli hastalarda ek tedavinin klinik etkinliği ve güvenilirliği

1-24 aylık parsiyel nöbetli hastalarda ek tedavi olarak lamotrijinin etkinliği bir çok merkezli, çift kör, plasebo kontrollü ek çalışmada değerlendirilmiştir (LAM20006 Çalışması). Lamotrijin bir açık faz sırasında 1 veya 2 antiepileptik ilaca eklenmiştir (n=177).

Lamotrijin, başlangıç toplam dozu veya 2 mg'ın altında bir doz titrasyon basamağına ihtiyaç duyulması halinde günde iki kez veya iki günde bir verilmiştir. İki haftalık titrasyon periyodunun sonunda serum düzeyleri ölçülmüş ve konsantrasyon, bu zaman noktasında erişkinlerde beklenen konsantrasyon değerini (0.41 µg/mL) aştığı takdirde sonraki dozlar azaltılmış veya artırılmamıştır. Bazı hastalarda 2 haftalık periyot sonunda %90'a varan doz azaltımlarına ihtiyaç duyulmuştur. Antiepileptik ilaç olarak valproat kullanıldığı takdirde, lamotrijin ancak bir bebekte karaciğer fonksiyon test anomalileri olmaksızın 6 ay süreyle valproat kullanıldığında eklenmiştir. Vücut ağırlığı 6.7 kg'nin altında olan ve valproat veya karbamazepin, fenitoin, fenobarbital veya primidon dışında bir antiepileptik verilen hastalarda lamotrijinin güvenilirlik ve etkinliği değerlendirilmemiştir.

Parsiyel nöbet frekansında %40 veya üstünde bir düşüş sağlanan hastalar (n=38) kademeli olarak tedavi kesilerek plaseboya geçmek (n=19) veya 8 haftaya kadar lamotrijin tedavisine devam etmek üzere (n=19) randomize edilmiştir. Primer etkinlik sonlanma noktası, lamotrijin ve plasebo verilen ve çıkış kriterlerini yerine getiren deneklerin oranındaki farka dayanmıştır. Çıkış kriterleri, epilepsi koşullarında klinik kötüleşme belirtisi görüldüğü takdirde deneklerin çalışmadan ayrılmasına izin vermektedir. Primer sonlanma noktasında istatistiksel anlamlılığa erişilmemesine karşın plaseboya kıyasla (%84) lamotrijin grubundaki daha az sayıda hastada (%58) çıkış kriterleri yerine getirilmiş ve bu kriterlerin yerine getirilmesi için daha uzun bir süre gerekmiştir (22 güne karşı 42 gün).

Yan etki profili daha büyük çocuklarda görülene benzerdi.

Bipolar bozukluğu olan hastalarda depresif atakların önlenmesindeki klinik etkinlik

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 yinelemesini uzun vadede önlemeye yönelik çok merkezli, çift kör, ikili plasebo ve lityum kontrollü, randomize sabit doz değerlendirmeli bir klinik çalışmadır. İVENSİ monoterapisi veya İVENSİ + psikotropik tedavi kullanarak stabilize edilen hastalar, şu beş tedavi grubundan birine randomize edilmişlerdir: Maksimum 76 hafta (18 ay) süreyle İVENSİ (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 İVENSİ 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 yinelemesinin uzun süreli önlenmesinde İVENSİ'nin çok merkezli, çift kör, ikili plasebo, lityum kontrollü, randomize, esnek dozlu değerlendirilmesini kapsayan bir klinik çalışmadır. Hastalar bir kez İVENSİ monoterapisi ya da İVENSİ ve beraberinde psikotrop ilaç tedavisi ile stabilize edildikten sonra, aşağıdaki üç gruptan birine rastgele dağıtılmışlardır : Hepsi maksimum 76 haftaya (18 ay) süreyle olmak üzere İVENSİ (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 İVENSİ 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, İVENSİ tedavisi sırasında plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda lamotrijinin insanlardaki terapötik dozlarından daha yüksek dozlarla yapılan reprodüktif toksikoloji çalışmalarında teratojenik etkiler görülmemiştir. Ancak, lamotrijin zayıf bir dihidrofolat redüktaz inhibitörü olduğundan, anne gebelik süresince folat inhibitörü ile tedavi gördüğünden teorik de olsa insan fetal malformasyon riski vardır.

Geniş bir yelpaze oluşturan mutajenisite çalışmaları lamotrijin kullanımının insanlar üzerinde genetik risk oluşturmadığını göstermiştir.

Fare ve sıçanlar üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalar lamotrijinin karsinojenik özelliği olmadığını göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum karbonat, hidroksipropil selüloz, alüminyum magnezyum silikat, sodyum nişasta glikolat, polivinil pirolidon 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

30º 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 gereklilik 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 – 133/99

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 12/09/2012

Son yenileme tarihi: ../../....

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ

../../....

04/23.02.2010/IPI10GDS30