

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LODAVİN 5 mg çiğnenebilir/çözünebilir tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Lamotrijin 5 mg

#### Yardımcı maddeler:

Sodyum sakkarin 0.20 mg

Sodyum nişasta glikolat 8.00 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Çiğnenebilir/çözünebilir tablet

Beyaz renkte, oblong tabletler

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

##### Epilepsi

*Çocuklar (2-12 yaş arası):* LODAVİN epilepsi tedavisinde, parsiyel nöbetlerde ve tonik-klonik nöbetleri ve Lennox-Gastaut Sendromu ile ilişkili nöbetleri de içeren jeneralize nöbetlerde, ek tedavi olarak endikedir. Yeni teşhis edilmiş pediyatrik hastalarda ilk olarak monoterapi önerilmemektedir. Ek tedavi sırasında epileptik kontrol sağlandıktan sonra beraberinde kullanılan antiepileptik ilaçlar (AEİ'lar) bırakılabilir ve hastalar LODAVİN monoterapisine devam edebilirler.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### **Pozoloji/Uygulama sıklığı ve süresi:**

##### Epilepsi

LODAVİN monoterapi sağlamak için beraberinde kullanılan antiepileptik ilaçlar bırakıldığında veya lamotrijin içeren tedavi rejimlerine diğer antiepileptik ilaçlar eklendiğinde lamotrijin farmakokinetiği üzerine olabilecek etkiler dikkate alınmalıdır.

Doktor tarafından başka şekilde önerilmediği takdirde;

##### *Çocuklar (2-12 yaş arası)*

Herhangi diğer antiepileptik ilaçla (AEİ) birlikte veya sadece valproat alan hastalarda, LODAVİN başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir defa 0.15 mg/kg vücut ağırlığı/gün, takibeden iki hafta için günde bir defa 0.3 mg/kg/gün'dür. Daha sonra, optimal yanıtı alana kadar doz her 1-2 haftada maksimum 0.3 mg/kg artırılmalıdır. Optimal yanıtı almak için idame dozu maksimum 200 mg/gün olmak üzere günde bir defa veya iki doza bölünmüş olarak 1-5 mg/kg/gün'dür.

Diğer AEİ'larla (valproat hariç) veya AEİ olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen AEİ'ları veya diğer ilaçları birlikte alan hastalarda, LODAVİN başlangıç dozu ilk iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 0.6 mg/kg vücut ağırlığı/gün, takibeden iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 1.2 mg/kg/gün'dür. Daha sonra, optimal yanıtı alana kadar doz her 1-2 haftada maksimum 1.2 mg/kg artırılmalıdır. Optimal yanıtı almak için idame dozu maksimum 400 mg/gün olmak üzere iki doza bölünmüş olarak 5-15 mg/kg/gün'dür.

Lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen veya inhibe eden ilaçlardan herhangi biri olmadan okskarbazepin alan hastalarda, LODAVİN başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir defa veya iki doza bölünmüş olarak 0.3 mg/kg vücut ağırlığı/gün, takibeden iki hafta için günde bir defa veya iki doza bölünmüş olarak 0.6 mg/kg/gün'dür. Daha sonra, optimal yanıtı alana kadar doz her 1-2 haftada maksimum 0.6 mg/kg artırılmalıdır. Optimal yanıtı almak için idame dozu maksimum 200 mg/gün olmak üzere günde bir defa 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 1. Epilepsi tedavisi gören 2-12 yaş arası çocuklar için kombine ilaç tedavisinde önerilen tedavi rejimi (mg/kg vücut ağırlığı/gün olarak toplam günlük doz)

Tedavi rejimi		Hafta 1+2	Hafta 3+4	İdame dozu
Birlikte alınan ilaçlara bakılmaksızın valproat ile ek tedavi		0.15 mg/kg* (günde bir defa)	0.3 mg/kg (günde bir defa)	1-5 mg/kg (günde bir defa veya iki doza bölünmüş)  İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1-2 haftada 0.3 mg/kg artırılabilir. (maksimum 200 mg/gün).
Valproat olmaksızın ek tedavi	Bu dozaj rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır:  Fenitoin Karbamazepin Fenobarbital Primidon  veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri	0.6 mg/kg (iki doza bölünmüş)	1.2 mg/kg (iki doza bölünmüş)	5-15 mg/kg (iki doza bölünmüş)  İdame duruma ulaşmak için dozlar her 1-2 haftada 1.2 mg/kg artırılabilir. (maksimum 400 mg/gün).
	Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri veya inhibitörleri olmaksızın okskarbazepin ile	0.3 mg/kg (günde bir defa veya iki doza bölünmüş)	0.6 mg/kg (günde bir defa veya iki doza bölünmüş)	1-10 mg/kg (günde bir defa veya iki doza bölünmüş)  İdame 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, lamotrijin ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.				
* Eğer valproat alan hastalarda hesaplanan günlük doz 1-2 mg ise, ilk iki hafta için 2 mg lamotrijin gün aşırı alınabilir. Eğer valproat alan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg'dan az ise, lamotrijin uygulanmamalıdır.				

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımını aşılmamalıdır.

2-6 yaş arası hastaların önerilen en yüksek idame dozuna gereksinimlerinin olması beklenir.

**Uygulama şekli:**

LODAVIN çiğnenebilir/çözünebilir tabletler çiğnenebilir, az miktar su içinde (en az tableti kaplayacak kadar) çözündürülebilir veya az miktar su ile bütün olarak yutulabilir. Hesaplanan lamotrijin dozu (ör: çocuklarda (sadece epilepsi için) veya karaciğer bozukluğu olan hastalarda kullanımı için) tam tabletlere eşdeğer değilse uygulanması gereken doz tam tabletlerin en az sayısına eşitlenir.

Tedaviye yeniden başlanması:

Doktorlar, daha önce herhangi bir nedenden dolayı lamotrijini kesen hastalarda yeniden lamotrijine başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olduğunu değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve lamotrijin için önerilen doz artırımının aşılmasıyla ilişkilidir. Bir önceki dozdan sonra geçen süre ne kadar çoksa, idame doza ulaşmak için gereken doz artırımını konusunda o kadar fazla dikkat gereklidir. Lamotrijinin kesilmesinden sonra geçen süre 5 yarı-ömür geçerse lamotrijin idame dozuna uygun programa göre artırılmalıdır.

Daha önceki lamotrijin tedavisi döküntü nedeniyle kesilen hastalarda, potansiyel faydası açıkça daha fazla değilse, lamotrijine yeniden başlanması önerilmemektedir.

**Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

**Böbrek yetmezliği:**

Lamotrijin böbrek yetmezliği olan hastalara verilirken dikkatli olunmalıdır. Son aşamada böbrek yetmezliği olan hastalar için, lamotrijin başlangıç dozları, hastaların AEİ rejimine dayandırılmalıdır; azaltılmış idame dozları, belirgin böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalar için etkili olabilir.

**Karaciğer yetmezliği:**

Başlangıç, artırma ve idame dozları, genel olarak karaciğer yetmezliği 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 yanıtı göre ayarlanmalıdır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Epilepsi

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

**Geriatrik popülasyon:**

5 mg'lık lamotrijin dozunun yaşlılarda kullanımıyla ilgili herhangi bir bilgi yoktur.

### **4.3. Kontrendikasyonlar**

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

### **4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

Bu ilaçla tedavi edilen hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı bildirilmiştir. Hastalar intihar düşüncesi ve davranışı açısından yakından izlenmelidir. İntihar düşüncesi ve davranışı ortaya çıktığında, hasta ve hasta yakınının tıbbi destek alması önerilmelidir.

#### **Deri döküntüsü:**

**Lamotrijin tedavisi başlangıcından sonra genellikle ilk 8 hafta içinde oluşan advers deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu döküntülerin büyük kısmı hafif ve sınırlıdır, ancak hastaneye yatırmayı ve lamotrijin 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.**

**Mevcut lamotrijin dozaj önerilerini kullanan çalışmalara katılan yetişkinlerde ciddi deri döküntülerinin sıklığı 500 epilepsi hastasında 1'dir. Bu vakaların yaklaşık yarısı SJS olarak bildirilmiştir (1/1000).**

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

**Çocuklarda ciddi deri döküntüleri riski yetişkinlerdekinden yüksektir. Bazı çalışmalardan elde edilen mevcut verilere göre epileptik çocuklarda hastaneye yatma ile ilişkili döküntü sıklığının 1/300 ile 1/100 arasında olduğu ileri sürülmektedir. Çocuklarda, döküntünün ilk oluşumu enfeksiyon ile karıştırılabilir. Doktor, tedavinin ilk 8 haftasında döküntü semptomları ve ateş gelişen çocuklarda ilaç reaksiyonu olasılığını göz önünde bulundurmalıdır.**

**İlave olarak, tüm döküntü riskinin aşağıdakilerle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir:**

- Yüksek lamotrijin başlangıç dozları ve lamotrijin tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması
- Beraberinde valproat kullanımı

**Döküntü gelişen tüm hastalar (yetişkin ve çocuk) derhal değerlendirilmeli ve döküntünün ilaca bağlı olmadığı açıkça belli değilse lamotrijin hemen kesilmelidir. Daha önce lamotrijin ile tedaviye bağlı döküntü nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda beklenen yararları riskinden açık olarak fazla değilse tekrar lamotrijin tedavisine başlanması önerilmez.**

**Döküntü; ateş, lenfadenopati, fasiyal ödem ve kan ve karaciğer anormallikleri gibi çeşitli sistemik semptomlarla birlikte görülen hipersensitivite sendromunun bir parçası olarak da bildirilmektedir. Sendrom, klinik şiddet açısından geniş bir yayılım gösterebilir ve nadiren yaygın intravasküler koagülasyona ve multiorgan bozukluğuna neden olabilir. Önemle değinilmesi gereken nokta, döküntü olmasa dahi hipersensitivitenin erken belirtilerinin (örn: ateş, lenfadenopati) olabileceğidir. Eğer bu gibi belirtiler ve semptomlar varsa hasta hemen değerlendirilmelidir ve alternatif bir etyoloji mevcut değilse lamotrijin kesilmelidir.**

### *Hormonal kontraseptifler*

Hormonal kontraseptiflerin lamotrijin etkinliğine etkisi:

Etinil östradiol/levonorgestrel (30 mcg/150 mcg) kombinasyonunun lamotrijinin klerensini yaklaşık iki misli artırarak lamotrijin düzeylerinin azalmasına yol açtığı gösterilmiştir. Titrasyonu takiben, maksimal bir terapötik yanıt için daha yüksek idame dozları (2 misli kadar) gerekebilir. Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisi olmayan 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.

Klinisyenler lamotrijin tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflere başlayan veya durduran kadınların klinik tedavisini uygun şekilde yönetmelidir ve lamotrijin doz ayarlaması gerekebilir.

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

Lamotrijinin hormonal kontraseptif etkinliğe etkisi:

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

Dihidrofolat redüktaz:

Lamotrijin dihidrofolat redüktazın zayıf bir inhibitörüdür, bu nedenle uzun süreli tedavide folat metabolizmasıyla etkileşim gösterme olasılığı vardır. Buna rağmen, lamotrijin, insanda uzun süreli uygulama sırasında, hemogloblin konsantrasyonunda, ortalama korpüsküler hacim ya da 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 hastaların tedavisinde dikkatli olunmalıdır.

Lamotrijin içeren bir başka preparatla tedavi edilen hastalar:

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

### *Epilepsi*

Diğer antiepileptik ilaçlarda olduğu gibi lamotrijinin aniden kesilmesi nöbetlerin geri gelmesini tetikleyebilir. Eğer güvenilirliği ilgilendiren bir nedenle (ör: döküntü) ani ilaç kesilmesi gerekmiyorsa, lamotrijin dozu iki haftalık bir sürede kademeli olarak azaltılmalıdır.

Literatürde, status epileptikus gibi şiddetli konvülsif nöbetlerin rabdomiyoliz, multiorgan disfonksiyonu ve yaygın intravasküler koagülasyon, bazen fatal sonuçlara neden olabileceğine dair raporlar bulunmaktadır. Benzer vakalar lamotrijin kullanımı ile de oluşabilir.

### *Bipolar bozukluk*

İntihar girişimi olasılığı, bipolar bozuklukta doğaldır ve yüksek risk taşıyan hastaların yakından denetimi ilaç tedavisine eşlik etmelidir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 23 mg'dan daha az sodyum ihtiva eder. Dozu nedeni ile herhangi bir uyarı gerekmemektedir.

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

UDP-glukuronil transferazlar lamotrijinin 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 etkileşme beklenmez. Lamotrijin kendi metabolizmasını indükleyebilirse de, bu etki önemli oranda değildir ve belirgin klinik sonuçlara neden olması beklenmez.

Tablo 6. Lamotrijinin glukuronidasyonu üzerine diğer ilaçların etkileri

Lamotrijinin glukuronidasyonunu önemli derecede inhibe eden ilaçlar	Lamotrijinin glukuronidasyonunu önemli derecede indükleyen ilaçlar	Lamotrijinin glukuronidasyonunu önemli derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen ilaçlar
Valproat	Karbamazepin Fenitoin Primidon Fenobarbital Rifampisin Etinilöstradiol/ Levonorgestrel kombinasyonu*	Lityum Bupropiyon Olanzapin Okskarbazepin

\* Diğer oral kontraseptifler ve HRT çalışılmamıştır, ancak bunlar lamotrijin farmakokinetik parametrelerini benzer şekilde etkileyebilirler.

### *AEI'larla etkileşimler*

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

Hepatik ilaç metabolize edici enzimleri indükleyen belirli antiepileptik ilaçlar (ör: fenitoin, karbamazepin, fenobarbital ve primidon) lamotrijinin glukuronidasyonunu indükler ve lamotrijin metabolizmasını artırır.

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

Diğer antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarında değişiklikler bildirilmesine rağmen, kontrollü çalışmalarda lamotrijinin birlikte uygulandığı antiepileptik ilaçların plazma konsantrasyonlarını etkilediğine dair hiçbir kanıt elde edilmemiştir.

İn vitro çalışmalardan elde edilen kanıtlar lamotrijinin diğer antiepileptik ilaçları protein bağlanma bölgelerinden ayırmadığını göstermektedir. Sağlıklı yetişkin gönüllülerde 200 mg lamotrijin ve 1200 mg okskarbazepin kullanılan bir çalışmada, okskarbazepin lamotrijinin metabolizmasını ve lamotrijin okskarbazepinin metabolizmasını değiştirmemiştir.

#### *Diğer psikoaktif ajanlarla etkileşimler*

20 sağlıklı deneğe altı gün süreyle günde iki defa verilen 2 g anhidroz lityum glukonattan sonra lityum farmakokinetiği, 100 mg/gün lamotrijinin birlikte verilmesiyle değişmemiştir.

12 denekte çoklu oral bupropiyon dozları, tek doz lamotrijin 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<sub>max</sub> ve EAA (eğri altındaki alan) değerlerini sırasıyla % 24 ve % 20 oranında azaltmıştır. Bu büyüklükte bir etkinin klinik olarak anlamlı olması beklenmez. 200 mg lamotrijin olanzapinin farmakokinetiğini etkilemez.

İn vitro inhibisyon deneyleri, lamotrijinin primer metaboliti olan 2-N-glukuronidin oluşumunun, amitriptilin, bupropiyon, klonazepam, fluoksetin, haloperidol veya lorazepamla ko-enküasyonu tarafından minimal olarak etkilendiğini göstermiştir. İnsan karaciğeri mikrozomundan alınan bufuralol metabolizması ile ilgili veriler, lamotrijinin başlıca CYP2D6 tarafından elimine edilen ilaçların klerensini azaltmadığını öne sürmektedir. İn vitro deneylerin sonuçları, lamotrijin klerensinin, klozapin, fenelzin, risperidon, sertralin veya trazodon tarafından etkilenmesinin mümkün olmadığını ileri sürmektedir.



## Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

### *Hormonal kontraseptiflerle etkileşimler*

Hormonal kontraseptiflerin lamotrijin farmakokinetiği üzerine etkisi:

16 kadın gönüllüdeki bir çalışmada 30 mcg etinilöstradiol/150 mcg levonorgestrel içeren oral bir kontraseptif ilaç lamotrijinin oral klerensinde yaklaşık iki misli artışa neden olarak lamotrijin EAA ve Cmaks değerlerinde sırasıyla ortalama % 52 ve % 39 azalmaya neden olmuştur. Serum lamotrijin konsantrasyonları inaktif ilaç haftası süresince (ör."ilaçsız hafta") kademeli olarak artarak inaktif ilaç haftası sonunda doz-öncesi konsantrasyonlar ile, birlikte tedavi sırasındakinden yaklaşık iki misli yüksek olmuştur.

Lamotrijinin hormonal kontraseptif farmakokinetiği üzerine 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 sırasındaki serum FSH, LH ve östradiol ölçümleri bazı kadınlarda overlerin hormonal aktivitesinde bir miktar baskılanmaya işaret etmişse de serum progesteron ölçümü 16 deneğin hiçbirinde ovülasyonun hormonal kanıtı bulunmadığını göstermiştir. Levonorgestrel klerensinin az miktarda artışının ve serum FSH ve LH değişikliklerinin overlerin ovülasyon aktivitesi üzerindeki etkisi bilinmemektedir. 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 indüksiyonundan dolayı lamotrijinin yarılanma ömrünü azaltmıştır. Birlikte rifampisin alan hastalarda, lamotrijin ile birlikte glukuronidasyon indükleyicisi alanlar için önerilen tedavi rejimi kullanılmalıdır.

## 4.6. Gebelik ve laktasyon

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda lamotrijinin kullanımıyla ilgili herhangi bir veri yoktur.

Klinisyenler lamotrijin tedavisi sırasında hormonal kontraseptiflere başlayan veya durduran kadınların klinik tedavisini uygun şekilde yönetmelidir ve lamotrijin doz ayarlaması gerekebilir.

### **Gebelik dönemi**

Çok sayıda prospektif gebelik kayıtlarından elde edilen pazarlama sonrası veriler, gebeliğin ilk üç ayında lamotrijin monoterapisine maruz kalan 1000'in üzerinde kadının gebelik sonuçlarını içermektedir. Veriler, genel popülasyon ile karşılaştırıldığında majör doğum defektleri riskinde artış göstermemiştir.

Lamotrijinin politerapi kombinasyonları içinde kullanımından elde edilen veriler, diğer ajanlarla ilişkili malformasyon riskinin beraberinde lamotrijin kullanımı ile etkilenip etkilenmediğini değerlendirmek için yetersizdir.

Lamotrijin, gebelik sırasında ancak beklenen yararı, fetüse olan muhtemel riskinden daha fazla olduğu durumlarda kullanılabilir.

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

### **Laktasyon dönemi**

Laktasyon döneminde lamotrijin kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır.

Ön araştırmalar, anne sütüne geçen lamotrijin konsantrasyonunun genellikle serum konsantrasyonunun % 40-60'ı oranında olduğunu göstermektedir.

Bu şekilde anne sütü alan az sayıda bebek bilinmektedir ve lamotrijinin ulaştığı serum konsantrasyonlarında farmakolojik etkiler oluşabilir.

Emzirmenin potansiyel faydaları, bebekte oluşabilecek potansiyel advers etki riski karşısında değerlendirilmelidir.

### **Üreme yeteneği /Fertilite**

İnsan fertilitesi üzerinde lamotrijinin etkisiyle ilgili herhangi bir deneyim yoktur.

### **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

İki gönüllü çalışmada lamotrijinin ince görsel motor koordinasyonu, göz hareketleri, vücut salınımı ve subjektif sedatif etkiler üzerine olan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. Lamotrijinle yapılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diplopi gibi nörolojik özellik taşıyan advers etkiler bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalar, araba veya makine kullanmadan önce lamotrijin tedavisinin kendilerini nasıl etkilediğine bakmalıdır.

Tüm anti-epileptik ilaç tedavilerine karşı yanıtta bireysel değişkenlik görüldüğü için, hastalar araba kullanma ve epilepsi konusunu kendi doktoruna 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.

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında aşağıdaki sistem 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).

## Epilepsi

### **Kan ve lenf sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, aplastik anemi, agranülositoz içeren hematolojik anormallikler.

Hematolojik anormallikler hipersensitivite sendromu ile ilgili olabilir veya olmayabilir.

### **Bağışıklık sistemi bozuklukları**

Çok seyrek: Hipersensitivite sendromu\*\* (ateş, lenfadenopati, fasiyel ödem, kan ve karaciğer anormallikleri, yaygın intravasküler koagülasyon, multiorgan disfonksiyonu gibi semptomlar dahil).

\*\* Döküntü aynı zamanda aralarında ateş, lenfadenopati, fasiyel ödem ve kan ve karaciğer anormallikleri gibi çeşitli sistemik semptomlarla birlikte görülen hipersensitivite sendromunun bir parçası olarak da bildirilmiştir. Sendrom, klinik şiddet açısından geniş bir yayılım gösterebilir ve nadiren yaygın intravasküler koagülasyona ve multiorgan bozukluğuna neden olabilir. Döküntü olmasa da hipersensitivitenin erken belirtilerinin (örn: ateş, lenfadenopati) var olabileceği unutulmamalıdır. Bu gibi belirtiler ve semptomlar mevcutsa, hasta hemen değerlendirilmeli ve alternatif bir etyoloji belirlenemezse lamotrijin kesilmelidir.

### **Psikiyatrik bozukluklar**

Yaygın: İritabilite

Yaygın olmayan: Agresyon

Çok seyrek: Tik, halüsinasyon, konfüzyon.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

*Monoterapi klinik deneylerde:*

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Uyuşukluk, uykusuzluk, baş dönmesi, tremor.

Yaygın olmayan: Ataksi

*Diğer klinik deneylerde:*

Çok yaygın: Baş ağrısı, baş dönmesi

Yaygın: Nistagmus, tremor, ataksi, uyuşukluk, uykusuzluk.

Çok seyrek: Ajitasyon, dengesizlik, hareket bozuklukları, Parkinson hastalığında kötüleşme, ekstrapiramidal etkiler, koreoatetosis, nöbet sıklığında artış.

Lamotrijinin önceden Parkinson hastalığı bulunan hastalarda Parkinson semptomlarını kötüleştirdiğine dair raporlar ve bu altta yatan koşula sahip olmayan hastalarda da ekstrapiramidal etkiler ve koreoatetosis görüldüğüne dair nadir raporlar bulunmaktadır.

### **Göz bozuklukları**

Çok yaygın: Diplopi, bulanık görme.

Seyrek: Konjunktivit.

### **Gastrointestinal bozukluklar**

*Monoterapi klinik deneylerde:*

Yaygın: Bulantı

*Diğer klinik deneylerde:*

Yaygın: Mide-bağırsak rahatsızlığı (kusma ve ishal dahil).

### **Hepato-biliyer bozukluklar**

Çok seyrek: Karaciğer fonksiyon testlerinde artış, karaciğer fonksiyon bozukluğu, karaciğer yetmezliği

Karaciğer fonksiyon bozukluğu genellikle hipersensitivite reaksiyonlarıyla ilgili olarak meydana gelir, ancak açık hipersensitivite belirtileri olmaksızın nadir vakalar da rapor edilmiştir.

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Seyrek: Stevens Johnson Sendromu

Çok seyrek: Toksik epidermal nekroliz

Çift-kör, ek tedavi klinik deneylerinde, deri döküntüsü lamotrijin alan hastaların % 10'unda ve plasebo alanların % 5'inde meydana gelmiştir. Deri döküntüleri lamotrijin alan hastaların % 2'sinde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Döküntü genellikle makülopapüler görünüşte olup genellikle tedavinin başlamasından itibaren 8 hafta içinde meydana gelmiştir ve lamotrijinin kesilmesiyle düzelmiştir.

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 düzelmeye beraber, bazı hastalarda geri dönüşümsüz yara izleri ve ender vakalarda ölüm bildirilmiştir.

Tüm döküntü riskinin aşağıdakilerle güçlü ilişkisi olduğu gösterilmiştir:

- Yüksek lamotrijin başlangıç dozları ve lamotrijin tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması
- Beraberinde valproat kullanımı

Döküntü aynı zamanda değişik sistemik semptomlarla ilgili olarak bir hipersensitivite sendromunun bir parçası olarak da bildirilmiştir.

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

Çok seyrek: Lupus-benzeri reaksiyonlar

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

Yaygın: Yorgunluk.

### **Bipolar bozukluk**

Aşağıdaki istenmeyen etkiler, lamotrijinin genel güvenilirlik profili için epilepside görülenlerle birlikte dikkate alınmalıdır.

### **Sinir sistemi bozuklukları**

*Bipolar bozukluk klinik deneylerinde:*

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Ajitasyon, uyuklama, baş dönmesi.

### **Deri ve deri altı doku bozuklukları**

*Bipolar bozukluk klinik deneylerinde:*

Çok yaygın: Deri döküntüsü

Seyrek: Stevens Johnson Sendromu.

Lamotrijinle yapılan bütün bipolar bozukluk çalışmaları (kontrollü ve kontrolsüz) göz önüne alındığında, lamotrijin alan hastaların % 14'ünde deri döküntüleri meydana gelmiştir. Oysa, bipolar bozukluk olan hastalarda yapılan kontrollü klinik çalışmalarda, lamotrijin alan hastaların % 9'unda ve plasebo alan hastaların % 8'inde deri döküntüleri meydana gelmiştir.

### **Kas-iskelet ve bağ dokusu bozuklukları**

*Bipolar bozukluk klinik deneylerinde:*

Yaygın: Artralji

### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesi koşulları**

*Bipolar bozukluk klinik deneylerinde:*

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. Gerekli görüldüğü takdirde gastrik lavaj uygulanmalıdır.

## **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer antiepileptikler

ATC kodu: N03AX09

*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 amino asit) patolojik salıverilmesini inhibe etmenin yanında, glutamatın meydana getirdiği aksiyon potansiyel deşarjlarını da inhibe eder.

*Farmakodinamik etkiler:* İlaçların santral sinir sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tasarlanan testlerde, sağlıklı gönüllülere verilen 240 mg lamotrijin kullanımından elde edilen sonuçlar, plasebodan farklı olmamıştır, oysa hem 1000 mg fenitoin hem de 10 mg diazepam önemli ölçüde ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini bozmuş, vücut salınımlarını artırmış ve subjektif sedatif etkilere neden olmuştur.

Bir başka çalışmada, 600 mg tek doz oral karbamazepin önemli ölçüde ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini bozarken, vücut salınımlarını ve kalp atım hızını da artırmıştır, oysa 150 mg ve 300 mg dozlarındaki lamotrijinle elde edilen sonuçlar plasebodan farklı olmamıştır.

## 5.2. Farmakokinetik özellikler

### Genel özellikler

#### Emilim:

Lamotrijin önemli bir ilk geçiş metabolizması olmaksızın bağırsaktan hızla ve tamamen emilir. Doruk plazma konsantrasyonları ilacın oral olarak alınmasından yaklaşık 2.5 saat sonra meydana gelir. Maksimum konsantrasyona ulaşma süresi besinlerle alındığında hafif gecikirse de, absorpsiyon derecesi besinlerden etkilenmez. Farmakokinetiği test edilen en yüksek tek doz olan 450 mg'a kadar doğrusaldır. Kararlı durum maksimum konsantrasyonu, kişiler arasında fazla değişkenlik gösterirse de aynı kişide konsantrasyon değişikliği çok azdır.

#### Dağılım:

Plazma proteinlerine bağlanma yaklaşık % 55 oranındadır; plazma proteinlerinden ayrılmanın toksisiteyle sonuçlanması beklenmez.

Dağılım hacmi 0.92 ila 1.22 L/kg arasında değişir.

#### Biyotransformasyon:

Lamotrijinin metabolizmasından sorumlu enzimler olarak UDP-glukuronil transferazlar tanımlanmıştır. Lamotrijin kendi metabolizmasını doza bağlı olarak çok az indükler. Ancak, lamotrijinin diğer antiepileptik ilaçların (AEİ) farmakokinetiğini etkilediğine ilişkin kanıt bulunmamaktadır ve veriler lamotrijin ve sitokrom P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşimin olası olmadığını göstermektedir.

#### Eliminasyon:

Sağlıklı yetişkinlerde ortalama kararlı durum klerensi  $39 \pm 14$  mL/dak'dır. Lamotrijinin klerensi başlıca metaboliktir ve glukuronid konjugatı takiben idrarla elimine olur. % 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 ila 35 saat arasındadır.

Gilbert Sendromu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, ortalama görünen klerens normal kontrollerle karşılaştırıldığında % 32 oranında azalmıştır, fakat değerler genel popülasyonun aralığı dahilindedir.

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 ve tek başına valproat ile birlikte verildiğinde ortalama yaklaşık 70 saate çıkmaktadır.

#### Doğrusallık / Doğrusal olmayan durum:

Farmakokinetiği test edilen en yüksek tek doz olan 450 mg'a kadar doğrusaldır.

## **Hastalardaki karakteristik özellikler**

### Çocuklar:

Vücut ağırlığına göre ayarlanmış klerens, çocuklarda yetişkinlerde olduğundan daha yüksektir ve en yüksek değerlere beş yaşın altındaki çocuklarda ulaşılmaktadır. Lamotrijinin yarı ömrü çocuklarda yetişkinlerde olduğundan daha kısa olup karbamazepin ve fenitoin gibi enzim indükleyici ilaçlarla birlikte verildiğinde yaklaşık 7 saatlik bir ortalama değerdedir ve tek başına valproat ile birlikte uygulandığında 45 ila 50 saat arası ortalama değerlere ulaşmaktadır.

### Yaşlılar:

Aynı deneylere katılan epilepsi hastası gençlerin ve yaşlıların dahil edildiği bir popülasyon farmakokinetik analizinden elde edilen klinik sonuçlar, yaşlılarda lamotrijinin klerensinin klinik açıdan önemli derecede değişmediğini göstermiştir. Tek dozlardan sonra klerens 20. yaşta 35 mL/dak'dan 70. yaşta 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. Ayrıca, lamotrijin farmakokinetiği 150 mg'lık tek dozu takiben 12 sağlıklı yaşlı denekte incelenmiştir. Yaşlılardaki ortalama klerens (0.39 mL/dak/kg), 30 ila 450 mg arası tek dozlar sonrası yaşlı olmayan yetişkinlerle yapılan 9 çalışmadan elde edilen ortalama klerens (0.31 – 0.65 mL/dak/kg) değerleri arasında bulunmaktadır.

### Böbrek yetmezliği olan hastalar:

Kronik böbrek yetmezliği olan 12 gönüllüye ve hemodiyalize giren bir başka 6 bireye birer tek doz 100 mg lamotrijin verilmiştir. Ortalama CL/F sağlıklı gönüllülerdeki 0.58 mL/dak/kg ile karşılaştırıldığında, 0.42 mL/dak/kg (kronik böbrek yetmezliği), 0.33 mL/dak/kg (hemodiyaliz sırasında) ve 1.57 mL/dak/kg (hemodiyaliz sırasında) olarak gerçekleşmiştir. Ortalama plazma yarı ömrü sağlıklı gönüllülerdeki 26.2 saat ile karşılaştırıldığında, 42.9 saat (kronik böbrek yetmezliği), 57.4 saat (hemodiyaliz sırasında) ve 13.0 saat (hemodiyaliz sırasında) olarak gerçekleşmiştir. Ortalama olarak, vücutta mevcut olan lamotrijin miktarının yaklaşık % 20'si (aralık=5.6-35.1) 4 saatlik bir hemodiyaliz sırasında elimine edilmiştir. Bu hasta popülasyonu için, başlangıç lamotrijin dozları hastaların antiepileptik ilaç rejimine dayandırılmalıdır; azaltılmış idame dozları, önemli böbrek fonksiyon bozukluğu olan hastalarda etkili olabilir.

### Karaciğer yetmezliği olan hastalar:

Çeşitli derecelerde karaciğer yetmezliği olan 24 denek ve kontrol grubu olarak 12 sağlıklı denek üzerinde tek dozluk bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Lamotrijinin medyan görünür klerensi derece A, B, ve C (Child-Pugh sınıflandırması) karaciğer yetmezliği 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 derece (Child-Pugh derecesi B) karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık % 50 ve şiddetli (Child-Pugh derecesi C) karaciğer yetmezliği olan hastalarda yaklaşık % 75 azaltılmalıdır. Artırım ve idame dozları klinik yanıtı göre ayarlanmalıdır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Teratojenite:

Kemirgenler ve tavşanlar üzerinde yapılan reproduktif ve toksisite çalışmalarında, teratojenik etkiler görülmezken, fetal ağırlıkta azalma ve iskelet ossifikasyonunda gecikme gözlenmiştir.

Hayvan deneylerinde, lamotrijin tarafından fertilitede bir bozulma görülmemiştir. Lamotrijin sıçanlardaki fetal folik asit düzeylerini azaltmıştır. Folik asit eksikliğinin hayvanlardaki konjenital malformasyonlardaki risk artışı ile ilişkili olduğu düşünülür.

Mutajenite:

Mutajenite testlerinden elde edilen sonuçlar lamotrijinin insanlara karşı bir genetik risk olmadığını göstermektedir.

Karsinojenite:

Sıçan ve fare üzerinde yapılan uzun süreli çalışmalarda lamotrijin karsinojenik bulunmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Kalsiyum Karbonat

Low-Hidroksipropil Selüloz (L-HPC) LH-21

Magnezyum Alüminyum Silikat

Polivinil Prolidon K<sub>30</sub>

Sodyum Sakkarin

Sodyum Nişasta Glikolat

Kuş Üzümü Aroması

Magnezyum Stearat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

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

30 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde saklayınız. Işıktan koruyunuz.

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

30 çiğnenebilir/çözünebilir tablet içeren Al/Al folyo blister ve karton kutu ambalaj

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

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"lerine uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

**Adı** : ASET İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

**Adresi** : Büyükdere Cad. Dereboyu Sk. Zağra İş Merkezi C Blok Maslak - İstanbul

**Tel No** : (212) 285 26 70

**Faks No** : (212) 285 01 81

**8. RUHSAT NUMARASI**

227/83

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

İlk ruhsat tarihi: 17.12.2010

Ruhsat yenileme tarihi: -

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**