

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LATRİGAL 25 mg Çiğneme Tableti

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

**Etkin madde:**

Her tablet 25 mg lamotrijin içerir.

**Yardımcı maddeler:**

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORMU

Çözünür çiğneme tableti.

Kirli beyaz renğinde tabletler.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

Yetişkinler (12 yaş üzeri)

LATRİGAL 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)

LATRİGAL 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 LATRİGAL monoterapisine devam edebilir.

## Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

LATRİGAL, 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 LATRİGAL'i kesen hastalarda yeniden LATRİGAL'e başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olup olmadığını değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve LATRİGAL 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. LATRİGAL'in kesilmesinden sonra geçen süre 5 yarı ömrü geçerse ilaç miktarı uygun program doğrultusunda idame dozuna kadar artırılmalıdır (*bkz.* Farmakokinetik özellikler).

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

#### Epilepsi

LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL'e ihtiyaç duyarlar.

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

Epilepsi ek tedavisinde doz:

Valproatı tek başına veya başka herhangi bir antiepileptik ilaçla birlikte alan hastalarda, LATRİGAL 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'lerle (valproat hariç) veya AEİ olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen AEİ'leri veya diğer ilaçları (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri) birlikte alan hastalarda, LATRİGAL 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 LATRİGAL'e ihtiyaç duyarlar.

Lamotrijin glukuronidasyonunu belirgin olarak indüklemeyen veya inhibe etmeyen ilaçları alan hastalarda, LATRİGAL 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 ( <i>bkz.</i> 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 anlamı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır ( <i>bkz.</i> 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.
LATRİGAL ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda ( <i>bkz.</i> Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri), LATRİGAL ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.				

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımını 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, LATRİGAL 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, LATRİGAL 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, LATRİGAL 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 değişikçe doz gözden geçirilmelidir.

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

Tedavi rejimi		Hafta 1 - 2	Hafta 3 - 4	İdame Dozu
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 glukuronidasyonunu 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 LATRİGAL gınaşırı alınabilir. Eğer valproat alan hastalarda hesaplanan günlük doz 2.5 mg'dan az ise, LATRİGAL kullanılmamalıdır. Vücut ağırlığı 17 kg'dan az olan pediatrik hastalarda tavsiye edilen dozlamaya rehberlerini kullanarak LATRİGAL tedavisine doğru bir şekilde başlamak olası değildir.

Döküntü riski nedeniyle başlangıç dozu ve sonraki doz artırımını 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, LATRİGAL'in iki yaşın altındaki çocuklarda kullanılması önerilmemektedir.

### Bipolar Bozukluk

Yetişkinler (18 yaş ve üzeri)

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

LATRİGAL, 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 LATRİGAL'in etkinliği kesin olarak belirlenmemiştir.

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

Tedavi rejimi	Hafta 1 - 2	Hafta 3 - 4	Hafta 5	Hedef stabilizasyon dozu (Hafta 6)**
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	50 mg	100 mg	200 mg	Hafta 6'da 300 mg, gerekliyse hafta 7'de

glukuronidasyon indükleyicileri ile ek- tedavi	(günde bir kez)	(iki doza bölünmüş)	(iki doza bölünmüş)	400 mg/güne artırılır. (iki doza bölünmüş)
Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon  Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)				
c) LATRİGAL 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: LATRİGAL ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEI'ları alan hastalarda, LATRİGAL 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 LATRİGAL 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, LATRİGAL 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) LATRİGAL ile monoterapi veya lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçları alan hastalarda ek tedavi**

LATRİGAL 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 artırılabilecektir	Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün)  (iki doza bölünmüş)	
b) Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicilerinin orijinal doza bağlı olarak kesilmesini takiben.	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
Bu doz rejimi aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon  Veya diğer lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri)	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: LATRİGAL ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'ları alan hastalarda, LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL glukuronidasyonunu indüklediği bilinen diğer ilaçlarla kullanılmalıdır (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).



LATRİGAL 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 LATRİGAL günlük dozunun ayarlanması:

Tedavi rejimi	Mevcut LATRİGAL stabilizasyon dozu (mg/gün)	Hafta 1	Hafta 2	Hafta 3'ten itibaren
a) LATRİGAL'in orijinal dozuna bağlı olarak lamotrijin glukuronidasyon inhibitörlerinin, örneğin valproat, eklenmesi	200 mg	100 mg	Bu dozu devam ettirin (100 mg/gün)	
	300 mg	150 mg	Bu dozu devam ettirin (150 mg/gün)	
	400 mg	200 mg	Bu dozu devam ettirin (200 mg/gün)	
b) Valproat ALMAYAN hastalarda ve LATRİGAL 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)	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg
c) Lamotrijin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçların ilave edilmesi (bkz. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri)	Doz artırımında elde edilen hedef dozu devam ettirin (200 mg/gün)  (100-400 mg doz aralığı)			
NOT: LATRİGAL ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'leri alan hastalarda, LATRİGAL ile valproat birlikte alınırken önerilen doz artırımı uygulanmalıdır.				

## Bipolar bozukluğu olan hastalarda LATRİGAL™ in kesilmesi

Klinik çalışmalarda, plasebo ile karşılaştırıldığında LATRİGAL™'in aniden kesilmesinden sonra advers olayların insidansı, şiddeti veya tipi ile ilgili artış olmamıştır. Bu nedenle, hastalar, dozu adım adım azaltmadan LATRİGAL™'i kesebilirler.

### Uygulama sıklığı ve süresi:

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

### Uygulama şekli:

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

### Özel hasta popülasyonlarına ilişkin ek bilgiler:

#### Böbrek yetmezliği:

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

##### *Bipolar bozukluk tedavisinde:*

Çocuklar ve adolesanlar (18 yaş altı): LATRİGAL™ 18 yaş altı çocuk ve adolesanlarda bipolar bozuklukta kullanım için endike değildir (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri). Bipolar bozuklukta LATRİGAL™'in 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 LATRİGAL'e başlanması:*

Oral kontraseptifin lamotrijinin klerensini artırdığı gösterilmişse de (*bkz.* Özel kullanım uyarıları ve önlemleri) sadece hormonal kontraseptif kullanımına dayanarak LATRİGAL için önerilen doz artırımı kılavuzunda ayarlama tavsiye edilmez (*bkz.* Epilepsi için Tablo 1 ve Bipolar Bozukluk için Tablo 3) Doz artırımı lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon inhibitörüne eklenip eklenmediğine örn. valproat, lamotrijinin lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisine eklenip eklenmediğine, örn. karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon veya rifampin veya lamotrijinin valproat, karbamazepin, fenitoin, fenobarbital, primidon veya rifampisin olmaksızın eklenip eklenmediğine dayanarak önerilen kılavuzlara göre yapılmalıdır.

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

Çoğu durumda LATRİGAL 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 yanıtı göre her hafta 50 ila 100 mg artırılması önerilmektedir. Klinik yanıt daha yüksek doz artırımlarını desteklemediği sürece doz artırımları bu hızı aşmamalıdır.

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

Çoğu durumda LATRİGAL 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**

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

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

### **Deri döküntüsü**

LATRİGAL tedavisi başlangıcından sonra genellikle ilk 8 hafta içinde oluşan advers deri reaksiyonları bildirilmiştir. Bu döküntülerin büyük kısmı hafif ve sınırlıdır, ancak hastaneye yatırmayı ve LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL başlangıç dozları ve LATRİGAL 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 LATRİGAL tedavisi sırasında ciddi olmayan döküntü sıklığı bu hastalarda bu tür öyküsü bulunmayanlara göre yaklaşık üç kat daha siktir.

Döküntü gelişen tüm hastalar (yetişkinse ve çocuk) derhal değerlendirilmeli ve döküntünün LATRİGAL'e bağlı olmadığı açık değilse kullanımı hemen kesilmelidir. Daha önce LATRİGAL ile tedaviye bağlı döküntü nedeniyle tedavisi kesilen hastalarda beklenen yararları riskinden açık olarak fazla değilse tekrar LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 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. Doz talimatları için „Pozoloji ve uygulama şekli, Özel hasta popülasyonları için genel doz önerileri“ne bakınız.

Klinisyenler LATRİGAL 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.

#### *LATRİGAL'in 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 LATRİGAL 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, LATRİGAL, insanda uzun süreli uygulama sırasında, hemoglobin konsantrasyonunda, ortalama korpusküler hacim (MCV) veya serum veya eritrosit folat konsantrasyonlarında bir yıla kadar veya eritrosit folat konsantrasyonlarında beş yıla kadar belirgin değişiklikler oluşturmamıştır.

#### **Böbrek yetmezliği**

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

#### **Lamotrijin içeren başka preparatları alan hastalar**

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

#### **Epilepsi**

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

Literatürde, status epileptikus dahil çok şiddetli konvülfif nöbetlerin rabdomiyolizis, multiorgan disfonksiyonu ve dissemine intravasküler koagülasyona neden olabileceğine dair raporlar bulunmaktadır. Bunlar bazen ölüme sonuçlanabilir. Benzer vakalar LATRİGAL 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.

Bu tıbbi ürün mannitol ve sodyum içermektedir. Dozu nedeniyle herhangi bir uyarı gerektirmemektedir.

#### 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 Topiramet Zonisamid

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

#### • AEİ'lerle 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 LATRİGAL 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 LATRİGAL'in (10 gün boyunca günde 2 kez 100 mg) lamotrijinin farmakokinetiği üzerinde klinik olarak ilişkili bir etkisinin olmadığı ortaya çıkmıştır.

LATRİGAL'i tek başına veya gabapentin ile birlikte alan hastaların plazma seviyelerinin retrospektif analizlerine dayanarak, gabapentinin lamotrijinin görünen klerensini değiştirmedini 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. Lamotrijin ve pregabalin arasında farmakokinetik etkileşim bulunmamaktadır.

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

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

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

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

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



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

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

Günde 400 mg LATRİGAL'in çoklu oral dozlar halinde uygulanması 14 sağlıklı yetişkin gönüllüde 2 mg risperidonun tek doz farmakokinetiği üzerinde klinik olarak anlamlı etki göstermemiştir. 2 mg risperidonun lamotrijin ile birlikte uygulanmasını takiben 14 gönüllünün 12'sinde somnolans bildirilmiştir, buna karşın risperidon tek başına uygulandığında 20 hastanın 1'inde somnolans bildirilirken LATRİGAL 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 LATRİGAL 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 componentinin farmakokinetiğine hiçbir etkisi olmamıştır. Levonorgestrel componentinin oral klerensinde, levonorgestrel EAA ve  $C_{maks}$  değerlerinde sırasıyla ortalama % 19 ve % 12 azalmaya yol açan önemsiz bir artış gözlenmiştir. Çalışma sırasında serum FSH ve LH ve östradiol ölçümleri bazı kadınlarda overlerin hormonal aktivitesinde bir miktar baskılanmaya işaret etmişse de serum progesteron ölçümü 16 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.

LATRİGAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **Gebelik dönemi**

###### *Klinik öncesi çalışmalar:*

Hayvanlar üzerinde yapılan reproduksiyon çalışmalarında lamotrijin uygulaması fertiliteye zarar vermemiştir.

###### *İnsanlarda elde edilen veriler:*

Çok sayıda prospektif gebelik kayıtlarından elde edilen pazarlama sonrası veriler, gebeliğin ilk üç ayında LATRİGAL 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.

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

LATRİGAL 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. LATRİGAL 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 yeteneęi (fertilite)**

LATRİGAL'ın insan fertilitesi üzerine etkisi hakkında hiçbir deneyim bulunmamaktadır.

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

Gönüllülerle yapılan iki çalışmada LATRİGAL'ın ince görsel motor koordinasyonu, göz hareketleri, vücut sallanması ve subjektif sedatif etkiler üzerine olan etkilerinin plasebodan farksız olduğu gösterilmiştir. LATRİGAL ile yapılan klinik çalışmalarda, baş dönmesi ve diplopi gibi nörolojik özellik taşıyan advers olaylar bildirilmiştir. Bu nedenle, hastalar, araç veya makine kullanmadan önce LATRİGAL 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 ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10,000$ ). bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

#### **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 LATRİGAL alan hastaların % 10'unda ve plasebo alanların % 5'inde meydana gelmiştir. Deri döküntüleri LATRİGAL alan hastaların % 2'sinde tedavinin kesilmesine neden olmuştur. Döküntü genellikle makülopapüler görünüşte olup genellikle tedavinin başlamasından itibaren 8 hafta içinde meydana gelmiştir ve LATRİGAL'in 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 düzelmeye 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:

- LATRİGAL'in yüksek başlangıç dozları ve LATRİGAL 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 LATRİGAL 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.

LATRİGAL'in 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, LATRİGAL'in 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.

LATRİGAL ile yapılan bütün bipolar bozukluk çalışmaları (kontrollü ve kontrolsüz) göz önüne alındığında, LATRİGAL 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.

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<sub>450</sub> 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 materyelin ardından idrarla eliminasyonu şeklindedir. İlacın % 10'undan azı değişmemiş olarak idrarla atılır. İlaçla ilgili maddenin sadece % 2 kadarı feçesle atılır. Klerensi ve yarı ömrü dozdan bağımsızdır. Sağlıklı yetişkinlerdeki ortalama eliminasyon yarı ömrü 24 ile 35 saat arasındadır. Gilbert Sendromu olan hastalarda yapılan bir çalışmada, görünür ortalama klerens normal kontrol kişilerle 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/Doğrusalolmayandurum:

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 LATRİGAL 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 yanıtı göre ayarlanmalıdır.

- Pediyatrik hastalarda kullanım:

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

- Geriatrik 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<sup>g</sup>'in 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<sup>g</sup>'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. LATRİGAL monoterapisi veya LATRİGAL + psikotropik tedavi kullanarak stabilize edilen hastalar, şu beş tedavi grubundan birine randomize edilmişlerdir: Maksimum 76 hafta (18 ay) süreyle LATRİGAL (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 LATRİGAL alan hastalarda ilk depresif atağa kadar geçen süre plasebo alan hastalara göre daha uzun olmuş (p=0.047), tedavide de manik/hipomanik ya da mikst ataklarda zamanla ilgili olarak istatistiksel anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.

SCAB2006, bipolar I bozukluğu olan ve yakın zamanda mani veya hipomani atağı geçiren ya da o sırada geçirmekte olanlar hastalarda mani ve/veya depresyonun nüks veya yinelenmesinin uzun süreli önlenmesinde LATRİGAL'in çok merkezli, çift kör, ikili plasebo, lityum kontrollü, randomize, esnek dozlu değerlendirilmesini kapsayan bir klinik çalışmadır. Hastalar bir kez LATRİGAL monoterapisi ya da LATRİGAL ve beraberinde psikotrop ilaç tedavisi ile stabilize edildikten sonra, aşağıdaki üç gruptan birine rastgele dağıtılmışlardır : Hepsi maksimum 76 haftaya (18 ay) süreyle olmak üzere LATRİGAL (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 LATRİGAL 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, LATRİGAL tedavisi sırasında plasebodan istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemiştir.

### 5.3. Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Hayvanlarda lamotrijinin insanlardaki terapötik dozlarından daha yüksek dozlarla yapılan reproduktif 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  
Krospovidon  
Sodyum nişasta glikolat  
Sodyum sakarin

Magnezyum stearat  
Mannitol DC  
Magnezyum alüminyum silikat  
Çilek aroması  
Koloidal anhidri silika.

## **6.2 Geçimsizlikler**

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

## **6.3 Raf ömrü**

24 ay.

## **6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25° C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.  
Kuru bir yerde ve ışıktan uzak saklayınız.  
Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

## **6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

Karton kutuda, PVC/PE/PVDC/Al blister ambalajda 30 tablet halinde bulunmaktadır.

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

Özel bir gereklilik yoktur.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Adı : HELBA İlaç İç ve Dış San Tic. Ltd. Şti.  
Adresi: Öveçler 1319. Sok. No:5/2 Çankaya/Ankara  
Tel No: (0 312) 478 08 88  
Fax No: (0 312) 478 06 65  
e-mail: helba@helba.com.tr

## **8. RUHSAT NUMARASI (LARI) : 248/53**

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

İlk ruhsatlandırma tarihi: 15.02.2013

Son yenileme tarihi:

## **10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**