

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PİNRAL 5 mg çığnenebilir/çözünebilir tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her tablet 5 mg lamotrijin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Çığnenebilir/çözünebilir tablet

Beyaz renkte, yuvarlak tabletler

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Epilepsi

Çocuklar (2 - 12 yaş arası)

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

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

PİNRAL tipik absans nöbetlerinin tedavisinde monoterapi olarak endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

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

Tedaviye yeniden başlama

Hekimler, daha önce herhangi bir nedenden dolayı PİNRAL'i kesen hastalarda yeniden PİNRAL'e başlayacakları zaman idame doza kadar doz artırımına gerek olup olmadığını değerlendirmelidir, çünkü ciddi döküntü riski yüksek başlangıç dozlarıyla ve PİNRAL için önerilen doz artırımının atlanmasıyla ilişkilidir (bkz. Bölüm 4.4). Bir önceki dozdan sonra geçen süre ne kadar uzunsa, idame doza ulaşmak için gereken doz artırımı konusunda o kadar fazla dikkat gereklidir. PİNRAL'in kesilmesinden sonra geçen süre 5 yarı ömrü geçerse ilaç miktarı uygun program doğrultusunda idame dozuna kadar artırılmalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

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

Epilepsi

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

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

Tipik absans nöbetinde monoterapi olarak lamotrijin başlanmasında başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir ya da iki kez uygulanmak üzere toplam 0,3 mg/kg/gün olup sonraki 2 hafta günde bir ya da iki kez uygulanmak üzere toplam 0,6 mg/kg/gün doz ile sürdürülür. Ardından doz her 1-2 haftada olmak üzere en fazla 0,6 mg/kg artırılarak optimal doza ulaşılır. Genellikle optimal yanıtın alındığı idame dozu günde 1 ya da iki kez olmak üzere toplam 1-15 mg/kg/gün olmaktadır; tipik absans nöbeti olan bazı hastalarda istenen yanıtın alınması için daha yüksek dozlar gerekebilir.

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

Diğer antiepileptik ilaçlarla (valproat hariç) veya antiepileptik ilaçlar olmaksızın lamotrijin glukuronidasyonunu indükleyen antiepileptik ilaçları veya diğer ilaçları (bkz. Bölüm 4.5) birlikte alan hastalarda, PİNRAL başlangıç dozu ilk iki hafta için iki doza bölünmüş olarak 0,6 mg/kg/gün, sonraki 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, PİNRAL başlangıç dozu ilk iki hafta için günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 0,3 mg/kg/gün, sonraki iki hafta için günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 0,6 mg/kg/gün'dür. Daha sonra optimal cevabı alana kadar doz her 1 - 2 haftada maksimum 0,6 mg/kg artırılmalıdır. Optimal cevabı almak için idame dozu maksimum 200 mg/gün olmak üzere günde bir kez veya iki doza bölünmüş olarak 1 - 10 mg/kg/gün'dür.

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

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

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

Bu doz rejimi, birlikte alınan diğer ilaçlara bakılmaksızın valproat ile kullanılmalıdır.	0,15 mg/kg* (günde bir kez)	0,3 mg/kg (günde bir kez)	1 - 5 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 0,3 mg/kg/gün artışlarla; maksimum idame doz 200 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri ile ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)			
Bu doz rejimi valproat olmadan aşağıdakilerle kullanılmalıdır: Fenitoin Karbamazepin Fenobarbiton Primidon Rifampisin Lopinavir/ritonavir	0,6 mg/kg/gün (iki doza bölünmüş)	1,2 mg/kg/gün (iki doza bölünmüş)	5 - 15 mg/kg (Günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 1,2 mg/kg/gün artışlarla; maksimum idame doz 400 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
Valproat olmadan ve lamotrijin glukuronidasyon indükleyicileri olmadan ek tedavi (bkz. Bölüm 4.5)			
Bu doz rejimi lamotrijinin glukuronidasyonunu anlamlı derecede inhibe etmeyen veya indüklemeyen diğer ilaçlarla birlikte uygulanmalıdır.	0,3 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	0,6 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş)	1-10 mg/kg (günde bir kez veya iki doza bölünmüş) İdame duruma ulaşmak için optimal yanıt alınana kadar doz, her 1 - 2 haftada maksimum 0,6 mg/kg/gün artışlarla; maksimum idame doz 200 mg/gün olmak üzere arttırılabilir.
Lamotrijin ile farmakokinetik etkileşimi henüz bilinmeyen AEİ'leri alan hastalarda (bkz. Bölüm 4.5) lamotrijin ile valproat birlikte alınırken önerilen tedavi rejimi uygulanmalıdır.			
*Eğer valproat kullanan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg veya fazla ama 2 mg'dan daha az ise, ilk iki haftada iki günde bir PİNRAL 2 mg çiğnenebilir/çözünebilir tablet alınabilir. Eğer valproat kullanan hastalarda hesaplanan günlük doz 1 mg'ın altında ise PİNRAL uygulanmamalıdır.			

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

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

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

2 yaşın altındaki çocuklar:

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

Uygulama sıklığı ve süresi:

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

Uygulama şekli:

PİNRAL çiğnenebilir/çözünebilir tabletler çiğnenebilir, az miktar su içinde (en az tableti kaplayacak kadar) çözüdürülebilir veya az miktar su ile bütün olarak yutulabilir.

Özel hasta popülasyonlarına ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

Epilepsi tedavisinde:

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

Geriatrik popülasyon (65 yaş üstü):

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

Diğer:

Hormonal kontraseptif alan kadınlar:

Etinil östradiol/levonorgestrel (30 mikrogram/150 mikrogram) kombinasyonunun kullanımı lamotrijinin klerensini yaklaşık iki misli artırarak lamotrijin düzeylerinin azalmasına yol açmaktadır. Titrasyonu takiben, maksimal bir terapötik yanıt için lamotrijinin daha yüksek idame dozları (2 misli kadar) gerekebilir. İlaçsız haftada, lamotrijin düzeylerinde iki misli artış gözlenmiştir. Dozla ilişkili advers olaylar göz ardı edilemez. Bu sebeple, ilk seçenek tedavi olarak, ilaçsız hafta içermeyen bir kontrasepsiyon kullanılması (örneğin sürekli hormonal kontraseptifler veya hormonal olmayan metotlar) değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve 4.5).

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

Oral kontraseptifin lamotrijinin klerensini artırdığı gösterilmişse de (bkz. Bölüm 4.4) sadece hormonal kontraseptif kullanımına dayanarak PİNRAL için önerilen doz artırımı kılavuzunda ayarlama tavsiye edilmez. Doz değişimi PİNRAL'in valproata (lamotrijin glukuronidasyon inhibitörü) veya bir lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisine eklenip eklenmediğine veya PİNRAL'in valproat veya bir lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisi olmaksızın eklenip eklenmediğine dayanarak önerilen kılavuzlara göre yapılmalıdır.

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

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

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

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

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

Lamotrijin için önerilen idame dozunda değişiklik yapılması gerekmez.

Atazanavir/ritonavir ile kullanım:

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

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

Lopinavir/ritonavir ile kullanım:

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

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

4.3 Kontrendikasyonlar

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

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Deri döküntüsü

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), toksik epidermal nekroliz (TEN) ve aynı zamanda aşırı duyarlılık reaksiyonu olarak bilinen Eozinofili ve Sistemik Semptomlarla Görülen İlaç Reaksiyonu (DRESS) gibi potansiyel olarak yaşamı tehdit edici döküntüleri de içerir (bkz. Bölüm 4.8).

Tavsiye edilen mevcut lamotrijin dozlarının kullanıldığı çalışmalara katılan yetişkinlerde ciddi deri döküntüleri insidansı 500 epilepsi hastasında 1'dir. Bu vakaların yaklaşık yarısı Stevens Johnson sendromu olarak bildirilmiştir (1/1.000).

Bipolar bozukluğu olan hastalarda yapılan klinik çalışmalarda, ciddi döküntü insidansı yaklaşık 1/1.000'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 lamotrijin başlangıç dozları ve lamotrijin tedavisinde önerilen doz artırımının aşılması (bkz. Bölüm 4.2)
- Beraberinde valproat kullanımı (bkz. Bölüm 4.2)

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

Döküntü gelişen tüm hastalar (yetişkin ve çocuk) derhal değerlendirilmeli ve döküntünün lamotrijine bağlı olmadığı açık değilse kullanımı 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. Eğer hastada PİNRAL kullanımı ile birlikte SJS, TEN veya DRESS gelişmişse, bu hastalarda hiçbir zaman PİNRAL tedavisine yeniden başlanmamalıdır.

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

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

Hemofagositik Lenfositik Lenfositik (HLH)

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

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

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

Klinik kötüleşme ve intihar riski

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

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

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

Klinik kötüleşme (yeni belirtilerin gelişmesi dahil) ve/veya intihar düşüncesi/davranışı ortaya çıkan hastalarda, 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 lamotrijin etkinliğine etkisi:

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

Lamotrijin glukuronidasyon indükleyicisi almayan ve bir haftalık inaktif ilaç içeren (ör. ilaçsız hafta) bir hormonal kontraseptif alan kadınlarda, inaktif ilaç haftasında lamotrijin düzeylerinde kademeli olarak geçici artışlar meydana gelebilir (bkz. Bölüm 4.2). Bu düzendeki lamotrijin seviyelerindeki artışlar, advers etkiler ile ilişkili olabilir. Bu sebeple, ilk seçenek tedavi olarak, ilaçsız hafta içermeyen bir kontrasepsiyon kullanılması (örneğin sürekli hormonal kontraseptifler veya hormonal olmayan metotlar) değerlendirilmelidir.

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

Lamotrijinin hormonal kontraseptif etkinliğine etkisi:

16 sağlıklı gönüllüde yapılan bir etkileşim çalışması lamotrijin ve hormonal kontraseptif (etinilöstradiol/levonorgestrel kombinasyonu) birlikte uygulandığında, levonorgestrel klerensinde önemsiz artışlar ve serum FSH ve LH'da değişiklikler olduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 4.5). Bu değişikliklerin overlerin ovülasyon aktivitesine etkisi bilinmemektedir. Ancak, hormonal preparatlarla birlikte 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 (bkz. Bölüm 4.6). Buna rağmen, lamotrijin, 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

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

Brugada tipi EKG

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

Çocuklarda gelişim

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

Epilepsi ile ilgili önlemler:

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

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

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

Myoklonik nöbetlerde lamotrijin ile kötüleşme olabilir.

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

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

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yürütülmüştür.

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

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

Tablo 2. Diğer ilaçların lamotrijin glukuronidasyonu üzerine etkileri

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

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

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

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

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

Antiepileptik ilaçlarla etkileşim (bkz. Bölüm 4.2)

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

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

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

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

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

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

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

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

Topiramet lamotrijinin plazma konsantrasyonlarında değişime yol açmamıştır. Lamotrijinin uygulanması topiramet konsantrasyonlarında %15 artış ile sonuçlanmıştır.

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

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

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

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

Diğer psikoaktif ajanlarla etkileşimler (bkz. Bölüm 4.2)

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

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

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

Günde 400 mg lamotrijinin 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, lamotrijin tek başına uygulandığında hiç bir hastada bu bulgu gözlenmemiştir.

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

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

Hormonal kontraseptiflerle etkileşim

Hormonal kontraseptiflerin lamotrijin farmakokinetiği üzerine etkisi:

16 kadın gönüllüdeki bir çalışmada 30 mikrogram etinilöstradiol/150 mikrogram levonorgestrel içeren oral bir kontraseptif kombinasyonu, lamotrijinin oral klerensinde yaklaşık iki misli artışa neden olarak lamotrijin EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama %52 ve %39 azalmaya neden olmuştur. Serum lamotrijin konsantrasyonları inaktif ilaç haftası süresince ("ilaçsız hafta"yı da içeren) yükselmiştir; inaktif tedavi haftası sonunda doz öncesi konsantrasyonlara göre, kombine tedavi sırasındakinden yaklaşık iki misli yüksek olmuştur (bkz. Bölüm 4.4). Yalnızca hormonal kontraseptiflerin kullanımına dayalı olarak lamotrijin için önerilen doz yükseltme kılavuzlarında ayarlamalar gerekli değildir; fakat çoğu vakada hormonal kontraseptifler başlatılırken ya da kesilirken lamotrijinin idame dozunun artırılması ya da azaltılması gerekecektir (bkz. Bölüm 4.2).

Lamotrijinin hormonal kontraseptif farmakokinetiğine etkisi:

16 kadın gönüllüdeki bir çalışmada, 300 mg lamotrijin kararlı durum dozunun kombine oral kontraseptifin etinilöstradiol komponentinin farmakokinetiğine hiçbir etkisi olmamıştır. Levonorgestrel komponentinin oral klerensinde, levonorgestrel EAA ve C_{maks} değerlerinde sırasıyla ortalama %19 ve %12 azalmaya yol açan önemsiz bir artış gözlenmiştir. Çalışma sırasında serum FSH, 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. Bölüm 4.4). 300 mg/gün dışındaki lamotrijin dozlarının etkisi çalışılmamıştır ve diğer kadın hormon preparatları ile çalışmalar yapılmamıştır.

Diğer ilaçlarla etkileşimler

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

Sağlıklı gönüllülerde yapılan bir çalışmada lopinavir/ritonavir büyük ihtimalle glukuronidasyonu indükleyerek lamotrijinin plazma konsantrasyonlarını yaklaşık olarak

yarıya indirmiştir. Lopinavir/ritonavir ile birlikte tedavi gören hastalarda uygun tedavi rejimi uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada 9 gün boyunca uygulanan atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) lamotrijinin (tek 100 mg doz) plazma EAA ve C_{maks} değerlerini sırasıyla yaklaşık %32 ve %6 oranında düşürmüştür (bkz. Bölüm 4.2). Atazanavir/ritonavir ile birlikte tedavi gören hastalarda, uygun tedavi rejimi kullanılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

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

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

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

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkin hastalarda yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

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

Gebelik dönemi

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

PİNRAAL gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

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

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

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

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

Laktasyon dönemi

Lamotrijinin anne sütüne oldukça değişken konsantrasyonlarda geçtiği ve bebeklerde annedeki düzeyin yaklaşık %50'sine varan total lamotrijin düzeylerine neden olduğu bildirilmiştir. Bu nedenle emzirilen bazı bebeklerde lamotrijin serum konsantrasyonları farmakolojik etkilerin meydana geldiği düzeylere erişebilir.

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

Üreme yeteneği/Fertilite

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

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

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

Epilepsi

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

4.8 İstenmeyen etkiler

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

İstenmeyen etkilerin sınıflandırılmasında MedDRA sınıflandırma sistemi kullanılmıştır:

Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Kan ve lenf sistemi hastalıkları

Çok seyrek: Nötropeni, lökopeni, anemi, trombositopeni, pansitopeni, aplastik anemi, agranülositoz dahil hematolojik anomaliler¹, hemofagositik lenfohistiyositoz (bkz. Bölüm 4.4)
Bilinmiyor: Lenfadenopati¹

Bağışıklık sistemi hastalıkları

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

Bilinmiyor: Hipogammaglobulinemi

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Agresyon, iritabilite

Çok seyrek: Tik, halüsinasyon, konfüzyon.

Bilinmiyor: Kâbus görme (klinik deneyim sırasında gözlenmiştir.)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı^{†§}

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

Yaygın olmayan: Ataksi[†]

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

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

Göz hastalıkları

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

Seyrek: Konjunktivit.

Gastrointestinal hastalıklar

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

Hepato-biliyer hastalıklar

Çok seyrek: Hepatik yetmezlik, hepatik fonksiyon bozukluğu⁴, karaciğer fonksiyon testlerinde yükselme

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Çok yaygın: Deri döküntüsü^{5†§}.

Yaygın olmayan: Alopesi

Seyrek: Stevens-Johnson Sendromu[§]

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

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Eklem ağrısı[§]

Çok seyrek: Lupus-benzeri reaksiyonlar

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

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

Seçili advers reaksiyonların açıklaması

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

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

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

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

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

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

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

Genel döküntü riski aşağıdakilerle güçlü ilişki göstermektedir:

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

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

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

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Maksimum terapötik dozu 10 - 20 kat aşan dozların akut olarak alımı bildirilmiş olup, ölümle sonuçlanan olgular da buna dahildir. Doz aşımı sonucunda meydana gelen semptomlar arasında nistagmus, ataksi, bilinç bozukluğu, grand mal konvülsiyon ve koma yer almaktadır.

Doz aşımı hastalarında QRS genişlemesi (intraventriküler ileti gecikmesi) de gözlenmiştir. QRS süresinin 100 ms'den daha fazla uzaması, daha şiddetli toksisite ile ilişkilendirilebilir.

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

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antiepileptikler / Diğer Antiepileptikler

ATC kodu: N03AX09

Etki mekanizması:

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

Öte yandan, voltaj kapılı sodyum kanalları ile etkileşimin muhtemelen önemli olmasıyla birlikte, lamotrijinin bipolar bozuklukta terapötik etkisini gösterdiği mekanizmalar henüz belirlenmemiştir.

Farmakodinamik etkiler:

İlaçların merkezi sinir sistemi üzerindeki etkilerini değerlendirmek için tasarlanmış testlerde, sağlıklı gönüllülere 240 mg lamotrijin kullanımının sonuçları, plasebodan farklı olmamış; ancak gerek 1.000 mg fenitoin, gerekse 10 mg diazepam ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini anlamlı ölçüde bozmuş, vücut sallanmasını artırmış ve sübjektif sedatif etkiler yaratmıştır.

Başka bir çalışmada, 600 mg tek doz oral karbamazepin ince görsel motor koordinasyonu ve göz hareketlerini anlamlı ölçüde bozarken, vücut sallanmasını ve kalp atım hızını da artırmış, ancak 150 mg ve 300 mg dozlarındaki lamotrijinle elde edilen sonuçlar plasebodan farklı olmamıştır.

Klinik Çalışmalar

1-24 aylık çocuklarda klinik etkililik ve güvenlilik

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

oranı, plasebo kolunda %84 (16/19 denek), lamotrijin kolunda %58'dir (11/19 denek). Fark istatistik açıdan anlamlı değildir: %26,3, %95 GA -%2,6 < %50,2, p=0,07.

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

Lennox-Gastaut Sendromu'nda klinik etkililik ve güvenilirlik:

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

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

SCAB20003, bipolar I bozukluğu olan ve yakın zamanda ya da o sırada majör depresif atak geçirmekte olan hastalarda depresyon ve/veya maninin nüksünü veya yinelemesini uzun vadede önlemeye yönelik çok merkezli, çift kör, ikili plasebo ve lityum kontrollü, randomize sabit doz değerlendirmeli bir klinik çalışmadır. Lamotrijin monoterapi veya lamotrijin + psikotropik tedavi kullanarak stabilize edilen hastalar, şu beş tedavi grubundan birine randomize edilmişlerdir: Maksimum 76 hafta (18 ay) süreyle lamotrijin (50, 200, 400 mg/gün), lityum (serum seviyesi 0,8 – 1,1 mMol/L) veya plasebo. Birincil sonlanma noktası gerek ek ilaç tedavisi veya EKT şeklinde müdahalelerde “Duygudurum Atağı için Müdahaleye kadar geçen Zaman [TIME-(DAMZ)]” olmuştur. SCAB2006 çalışması SCAB2003 çalışması ile benzer bir tasarıma sahip olmakla birlikte, esnek lamotrijin dozunun (100 ila 400 mg/gün) değerlendirilmesi ve yakın zamanda manik bir epizot geçirmiş veya halihazırda geçirmekte olan bipolar I bozukluğu bulunan hastaların dahil edilmesi açısından SCAB2003 çalışmasından fark göstermiştir. Bulgular Tablo 3'te sunulmaktadır.

Tablo 3 Bipolar I bozukluğu olan hastalarda duygudurum atakların önlenmesinde lamotrijinin etkisinin araştırıldığı çalışmaların sonuçlarının özeti

76. Haftada olaysız kalan hastaların 'Proporsiyonu'						
	Çalışma SCAB2003 Bipolar I			Çalışma SCAB2006 Bipolar I		
Dahil etme kriteri	Majör depresif episod			Major manik episod		
	Lamotrijin	Lityum	Plasebo	Lamotrijin	Lityum	Plasebo
Müdahalesiz	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-değeri Log sıra testi	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Depresyonsuz	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-değeri Log sıra testi	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Mani olmayan	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-değeri Log sıra testi	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

İlk depresif epizoda kadar geçen süre ve ilk manik/hipomanik veya karma epizoda kadar geçen sürenin destekleyici analizinde, lamotrijin ile tedavi edilen hastalar ilk depresyon

epizoduna kadar, plasebo hastalarından anlamlı olarak daha uzun süreler göstermiş olup, manik/hipomanik veya karma epizotlara kadar geçen süre açısından tedavi farkı istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Lamotrijinin duygudurum dengeleyicileri ile birlikte kullanımının etkililiği yeterince araştırılmamıştır.

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

Çok merkezli, paralel gruplu, plasebo kontrollü, çift kör, randomize bir geri çekme çalışmasında, bipolar I bozukluk tanısı alan ve eşzamanlı antipsikotik veya başka duygudurum stabilize edici ajanlarla kombinasyon halinde lamotrijin ile tedavi edilirken hastalığı gerileyen ya da durumunda düzelmeye olan erkek ve kız çocuk ve adölesanlarda (10-17 yaş) duygudurum epizotlarını geciktirme amaçlı olarak ek tedavi şeklinde kullanılan lamotrijin IR'nin etkililiği ve güvenliliği değerlendirilmiştir. Birincil etkililik analizinin (bipolar olayın ortaya çıkışına kadar geçen süre - TOBE) sonucu istatistiksel anlamlılığa ulaşmamış ($p=0,0717$), dolayısıyla etkililik gösterilmemiştir. Ek olarak, güvenlilik sonuçları, lamotrijin ile tedavi edilen hastalarda intihar davranışları bildiriminde artış olduğunu göstermiştir: plasebo ile 0 karşısında lamotrijin kolunda %5 (4 hasta) (bkz. Bölüm 4.2).

Lamotrijinin kardiyak iletimine etkisi çalışması

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

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

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

Emilim:

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

Dağılım:

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

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

Biyotransformasyon:

UDP-glukuronil transferazlar lamotrijinin metabolizmasından sorumlu enzimler olarak tanımlanmıştır.

Lamotrijin kendi metabolizmasını doza bağlı olarak çok az indükler. Ancak, lamotrijinin diğer antiepileptik ilaçların farmakokinetiğini etkilediğine ilişkin kanıt olmayıp, eldeki veriler

lamotrijin ve P450 enzimleri tarafından metabolize edilen ilaçlar arasında etkileşim olasılığının pek bulunmadığını göstermektedir.

Eliminasyon:

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

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

Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum:

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

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği

Kronik böbrek yetmezliği olan 12 gönüllüye ve hemodiyalize giren başka 6 bireye tek doz 100 mg lamotrijin verilmiştir. Ortalama klerensler sağlıklı gönüllülerdeki 0,58 mL/dak/kg'a kıyasla 0,42 mL/dak/kg (kronik böbrek yetmezliği), 0,33 mL/dak/kg (hemodiyaliz sırasında) 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 sırasında) 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 lamotrijin dozları için hastaların anti epileptik ilaç rejimi esas alınmalıdır. Azaltılmış idame dozları, anlamlı böbrek fonksiyon bozukluğu bulunan hastalarda etkili olabilir (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği

Çeşitli derecelerde karaciğer bozukluğu olan 24 gönüllü ve kontrol grubu olarak 12 sağlıklı gönüllü üzerinde tek dozluk bir farmakokinetik çalışma gerçekleştirilmiştir. Lamotrijinin medyan görünür klerensi Derece A, B veya C (Child-Pugh Sınıflandırması) karaciğer bozukluğu olan hastalarda sırasıyla 0,31, 0,24 veya 0,10 mL/dak/kg iken, sağlıklı kontrollerde 0,34 mL/dak/kg olmuştur. Başlangıç, eskalasyon ve idame dozları orta şiddette veya şiddetli karaciğer bozukluğu olan hastalarda genellikle azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Pediyatrik hastalar

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

2 ila 26 aylık bebekler

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

Geriyatrik hastalar

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.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

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

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

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

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

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

Lamotrijin, insan embriyonik böbrek hücrelerinde hERG kanalı kuyruk akışının dozla ilişkili inhibisyonuna yol açmıştır. IC_{50} değeri maksimum terapötik serbest konsantrasyonun yaklaşık dokuz katı üzerindedir. Lamotrijin, hayvanlarda maksimum terapötik serbest

konsantrasyonunun yaklaşık iki katına kadar maruziyetlerde QT uzamasına yol açmamıştır. Klinik bir çalışmada, sağlıklı erişkin gönüllülerin QT aralığı üzerinde lamotrijinin klinik açıdan anlamlı bir etkisi olmamıştır (bkz. Bölüm 5.1).

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Kalsiyum Karbonat
Hidroksipropil Selüloz
Magnezyum Aluminyum Silikat
Polivinil Prolidon K₃₀
Sodyum Sakkarin
Sodyum Nişasta Glikolat
Kuş Üzümü Aroması
Magnezyum Stearat

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

6.3 Raf ömrü

36 ay

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru bir yerde ve ışıktan korunarak saklanmalıdır.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

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

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

Özel bir gereklilik yoktur.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14 34460 Sarıyer/İstanbul

Tel No : (212) 362 18 00

Faks No : (212) 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

223/14

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 31.12.2009

Ruhsat yenileme tarihi: -

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ