ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІКТАЛ

LAMICTAL

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

1 таблетка містить ламотриджину 25 мг, або 50 мг, або 100 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон К30, натрію крохмальгліколят (тип А), заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: блідо-жовтувато-коричневого кольору багатогранна супереліптична таблетка з гладенькою поверхнею, з маркуванням GSEC7 з одного боку та 25 – з іншого (для 25 мг таблетки), з маркуванням GSEE1 з одного боку та 50 – з іншого (для 50 мг таблетки), з маркуванням GSEE5 з одного боку та 100 – з іншого (для 100 мг таблетки).

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Як показують результати фармакологічних досліджень, ламотриджин є дієзалежним та потенціалозалежним блокатором потенціалозалежних натрієвих каналів. Він пригнічує стійку повторну активацію нейронів і гальмує вивільнення глутамату (нейромедіатора, який відіграє ключову роль у виникненні епілептичних нападів). Ймовірно, що цим ефектом обумовлені протисудомні властивості ламотриджину.

Натомість залишаються невстановленими механізми, які забезпечують терапевтичний

ефект ламотриджину при біполярному розладі, хоча взаємодія з потенціалозалежними натрієвими каналами відіграє важливу роль.

Фармакодинамічні ефекти

Дослідження впливу лікарських засобів на центральну нервову систему виявили відсутність різниці у здорових добровольців при застосуванні 240 мг ламотриджину та плацебо, тоді як і 1000 мг фенітоїну, і 10 мг діазепаму суттєво погіршували дрібну зорово-моторну координацію, моторику очей і рівновагу тіла, а також спричиняли суб'єктивний седативний ефект.

В іншому дослідженні разові пероральні дози 600 мг карбамазепіну значно погіршували дрібну зорово-моторну координацію, моторику очей та рівновагу тіла, а також збільшили частоту серцевих скорочень. При цьому результати застосування ламотриджину в дозах 150 мг і 300 мг не відрізнялися від плацебо.

Вплив ламотриджину на провідність серця

У дослідженні за участю здорових дорослих добровольців вплив повторних доз ламотриджину (до 400 мг/добу) на провідність серця оцінювали за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях. При порівнянні з плацебо клінічно значущого впливу ламотриджину на інтервал QT не спостерігалося.

Клінічна ефективність та безпека

Профілактика епізодів настрою в пацієнтів з біполярним розладом

Ефективність ламотриджину для профілактики епізодів настрою в пацієнтів з біполярним розладом типу I оцінювали у двох дослідженнях.

Дослідження SCAB2003 – багатоцентрове, подвійно сліпе, з подвійною імітацією, плацебо- та літієконтрольоване, рандомізоване дослідження фіксованої дози для довгострокової профілактики рецидивних і рекурентних епізодів депресії та/або манії – проводили за участю пацієнтів з біполярним розладом I типу з наявним або нещодавно перенесеним великим депресивним епізодом. Після стабілізації за допомогою монотерапії ламотриджином або додаткової терапії пацієнти були випадковим чином розподілені в одну з п'яти груп лікування тривалістю до 76 тижнів (18 місяців): ламотриджин (50, 200, 400 мг/добу), літій (рівень у сироватці крові від 0,8 до 1,1 мМоль/л) або плацебо. Первинною кінцевою точкою був «час до втручання через епізод настрою (TIME)», де втручаннями вважалися додаткова фармакотерапія або електроконвульсивна терапія (ЕКТ). Дослідження SCAB2006 проводили за аналогічним зі SCAB2003 дизайном, але із застосуванням більш гнучкого режиму дозування ламотриджину (від 100 до 400 мг/добу) та за участю пацієнтів з біполярним розладом I типу з наявним або нещодавно перенесеним маніакальним епізодом. Результати наведено в таблиці 1.

Таблиця 1

Короткий зміст результатів досліджень ефективності ламотриджину для профілактики епізодів настрою в пацієнтів з біполярним розладом I типу

Частка пацієнтів без подій на 76-му тижні

	Дослідження SCAB2003 Біполярний розлад I типу			**Дослідження SCAB2006 Біполярний розлад I типу**		
Критерій включення	Великий депресивний епізод			Великий маніакальний епізод		
	Ламотриджин	Літій	Плацебо	Ламотриджин	Літій	Плацебо
Без втручання	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-значення log rank тесту	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без депресії	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-значення log rank тесту	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без манії	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-значення log rank тесту	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Додатковий аналіз часу до першого депресивного епізоду та часу до першого маніакального/гіпоманіакального або змішаного епізоду показав, що у пацієнтів, які отримували ламотриджин, перший депресивний епізод наставав статистично пізніше, ніж у пацієнтів плацебо-групи. Статистичної різниці у часі до першого маніакального/ гіпоманіакального або змішаного епізоду не виявлено.

Ефективність ламотриджину в поєднанні зі стабілізаторами настрою не вивчена належним чином.

Діти

Діти віком від 1 до 24 місяців

Ефективність та безпека допоміжної терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 до 24 місяців оцінювали у невеликому подвійно сліпому плацебоконтрольованому дослідженні відміни препарату. Лікування розпочали 177 пацієнтів з титрування дози за схемою, рекомендованою для дітей віком від 2 до 12 років. Найнижчу доступну дозу ламотриджину містять таблетки по 2 мг. Тому в деяких випадках стандартну схему дозування під час фази титрування було відповідним чином відкориговано (наприклад, шляхом застосування таблетки 2 мг через день при розрахунковій дозі менше 2 мг). Концентрації у сироватці крові визначали наприкінці 2-го тижня фази титрування та фази застосування наступної дози, зниженої або не підвищеної через досягнення концентрацій, що перевищували 0,41 мкг/мл – прогнозованих концентрацій у дорослих пацієнтів у даній часовій точці терапії. Наприкінці 2-го тижня деякі пацієнти потребували зниження дози до 90 %. 38 пацієнтів з терапевтичним ефектом (зниження частоти судомних нападів на > 40 %) рандомізували у дві групи: плацебо або подальший прийом ламотриджину. Відсутність ефективності подальшої терапії було зафіксовано у 84 % пацієнтів з групи плацебо (16 з 19) та у 54 % пацієнтів з групи ламотриджину (11 з 19). Різниця не була статистично значущою: 26,3 %, 95 % ДІ – 2,6 % < > 50,2 %, p = 0,07.

Загалом до 72 тижнів 256 пацієнтів віком від 1 до 24 місяців отримували ламотриджин у дозах від 1 до 15 мг/кг/добу. Профіль безпеки ламотриджину в дітей цієї вікової групи був аналогічним до профілю безпеки у старших дітей, за винятком прогресування судом (≥ 50 %), яке у дітей віком до 2 років відзначали статистично частіше (26 %), ніж у старших (14 %).

Синдром Леннокса – Гасто

Дані щодо монотерапії при нападах, пов'язаних із синдромом Леннокса – Гасто, відсутні.

Профілактика епізодів настрою у дітей (10–12 років) та підлітків (13–17 років)

У багатоцентровому, з паралельними групами, плацебоконтрольованому, подвійно сліпому, рандомізованому дослідженні відміни препарату оцінювали безпеку та ефективність ламотриджину IR в таблетках з негайним вивільненням як додаткової підтримуючої терапії для відтермінування епізодів настрою у дітей та підлітків (10–17 років) обох статей, у яких було діагностовано біполярний розлад I типу і досягнуто ремісії або покращення в результаті застосування ламотриджину в комбінації з антипсихотичними лікарськими засобами або іншими антидепресантами. Первинний аналіз ефективності (час до настання біполярної події) не показав статистично значущого результату (p = 0,0717), що свідчило про відсутність ефективності. Крім того, аналіз безпеки засвідчив підвищений рівень суїцидальної поведінки у групі ламотриджину: 5 % (4 пацієнти) у порівнянні з 0 у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Абсорбція

За відсутності вираженого пресистемного метаболізму препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Після перорального прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години. Час досягнення максимальної концентрації дещо подовжується у разі застосування препарату після їди, однак на рівень абсорбції це не впливає. Існують значні міжіндивідуальні варіації максимальних концентрацій у рівноважному стані, проте індивідуальні показники одного пацієнта, як правило, не варіюють.

Розподіл

Приблизно 55 % дози препарату зв'язується з білками плазми крові. Токсичний ефект внаслідок витіснення з білків плазми малоймовірний.

Рівень розподілу становить від 0,92 до 1,22 л/кг.

Біотрансформація

Встановлено, що головним ферментом, відповідальним за метаболізм ламотриджину, є УДФ-глюкуронілтрансфераза.

Лише незначною мірою, залежно від дози, ламотриджин може індукувати власний метаболізм. Однак вплив препарату на фармакокінетику інших протисудомних засобів

не доведений, а наявні дані свідчать, що взаємодія між ламотриджином та іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою цитохрому Р450, малоймовірна.

Виведення

Теоретичний плазмовий кліренс у здорових добровольців становить приблизно 30 мл/хв. Кліренс ламотриджину відбувається переважно шляхом утворення метаболіту з подальшим виведенням глюкуронід-кон'югованого матеріалу із сечею. У незміненому стані менше 10 % дози виводиться із сечею. Лише 2 % перетвореного ламотриджину виводиться через кишечник. Кліренс та час напіввиведення залежать від дози. Теоретичний час напіввиведення з плазми крові здорових добровольців становить приблизно 33 години (від 14 до 103 годин). У дослідженні за участю пацієнтів із синдромом Жильбера середній теоретичний кліренс у таких суб'єктів був на 32 % нижчий, ніж у контрольній групі, але в межах діапазону, визначеного для загальної вибірки пацієнтів.

Період напіввиведення ламотриджину суттєво залежить від лікарських засобів, які застосовуються одночасно. Середній час напіввиведення може скоротитися приблизно на 14 годин при сумісному застосуванні таких індукторів глюкуронізації, як карбамазепін та фенітоїн, або збільшитися приблизно на 70 годин при одночасному прийомі тільки вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лінійність

До найвищої досліджуваної дози – 450 мг – фармакокінетика ламотриджину показувала лінійну залежність.

Окремі групи пацієнтів

Діти

Кліренс, розрахований залежно від маси тіла, вищий у дітей, ніж у дорослих, і найвищий у дітей віком до 5 років. Період напіввиведення ламотриджину у дітей загалом коротший, ніж у дорослих. При одночасному застосуванні з такими індукторами ензимів, як карбамазепін та фенітоїн, пеірод напіввиведення становить у середньому приблизно 7 годин і збільшується до 45–50 годин при одночасному застосуванні винятково з вальпроатом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти віком від 2 до 26 місяців

У 143 пацієнтів віком від 2 до 26 місяців з масою тіла від 3 до 16 кг при пероральному застосуванні однакових доз з розрахунку на кілограм маси тіла було зафіксовано нижчий кліренс порівняно з таким у дітей віком більше 2 років з аналогічною масою тіла. Середній час напіввиведення у дітей віком до 26 місяців при застосуванні ферментоіндукуючої терапії становив 23 години, при одночасному прийомі вальпроату – 136 годин і 38 годин без застосування препаратів, які є інгібіторами або індукторами ферментів. Міжіндивідуальна варіабельність кліренсу у разі застосування пероральних доз у пацієнтів віком від 2 до 26 місяців була високою (47 %). Прогнозовані концентрації у сироватці крові пацієнтів цієї вікової групи були в межах показників у старшій групі, хоча при масі тіла менше 10 кг деякі пацієнти мали вищі показники максимальної концентрації.

Пацієнти літнього віку

Результати фармакокінетичного аналізу пацієнтів з епілепсією, які брали участь в одному дослідженні, не показали клінічно значущих відмінностей за кліренсом ламотриджину між літніми та молодими пацієнтами. Після одноразових доз теоретичний кліренс зменшувався на 12 %: з 35 мл/хв/кг у пацієнтів віком 20 років до 31 мл/хв/кг у пацієнтів віком 70 років. Після 48 тижнів лікування зниження становило 10 %: з 41 мл/хв у молодих пацієнтів до 37 мл/хв у літніх. Фармакокінетику ламотриджину також вивчали у 12 здорових добровольців літнього віку, яким застосовували одноразову дозу 150 мг. Середнє значення кліренсу в пацієнтів літнього віку (0,39 мл/хв/кг) перебуває в межах середніх показників кліренсу (0,31 – 0,65 мл/хв/кг), отриманих у 9 дослідженнях за участю дорослих пацієнтів не літнього віку після застосування одноразових доз від 30 до 450 мг.

Пацієнти з порушенням функцій нирок

12 добровольців із хронічною нирковою недостатністю і 6 пацієнтів на гемодіалізі отримали разову доза 100 мг ламотриджину. Середній кліренс становив 0,42 мл/хв/кг (при хронічній нирковій недостатності), 0,33 мл/хв/кг (у період між сеансами гемодіалізу) та 1,57 мл/хв/кг (під час гемодіалізу) порівняно з 0,58 мл/хв/кг у здорових добровольців. Середній період напіввиведення з плазми крові становив 42,9 години (при хронічній нирковій недостатності), 57,4 години (у період між сеансами гемодіалізу) та 13,0 години (під час гемодіалізу) порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) наявного в організмі ламотриджину виводилися впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Початкові дози ламотриджину для цієї групи пацієнтів необхідно визначати з урахуванням тих лікарських засобів, які пацієнт застосовує одночасно. Зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функцій печінки

Дослідження фармакокінетики одноразової дози проводилось за участю 24 пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки та 12 здорових добровольців у контрольній групі. У пацієнтів з печінковою недостатністю ступеня А, В та С (за класифікацією Чайлда – П’ю) середній теоретичний кліренс ламотриджину становив відповідно 0,31 мл/хв/кг, 0,24 мл/хв/кг та 0,10 мл/хв/кг порівняно з 0,34 мл/хв/кг у добровольців контрольної групи. Початкову, титровану та підтримуючу дози для пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступенів необхідно знизити.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження *in vitro* показали, що ламотриджин у концентраціях, які відповідають терапевтичним дозам, проявляє антиаритмічну активність класу IB. Він пригнічує серцеві натрієві канали людини, демонструючи швидку кінетику початку й кінця, а також сильну потенціалозалежність, що відповідає дії інших антиаритмічних засобів класу IB. У терапевтичних дозах ламотриджин не уповільнював шлуночкову провідність (з розширенням QRS) у здорових добровольців при ретельному дослідженні QT. Втім у пацієнтів з клінічно важливим структурним або функціональним захворюванням серця ламотриджин може потенційно уповільнити шлуночкову провідність серця (з розширенням QRS) і викликати проаритмію (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.
Дорослі та діти віком від 13 років.

Додаткова терапія або монотерапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади.

Напади, пов’язані із синдромом Леннокса-Гасто. Ламіктал призначають як додаткову терапію, але при синдромі Леннокса-Гасто він може бути призначений як початковий протиепілептичний препарат (ПЕП).

Діти віком від 2 до 12 років.

Додаткова терапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади та напади, асоційовані із синдромом Леннокса-Гасто.

Монотерапія типових абсансів.

Біполярний розлад.

Дорослі (віком від 18 років).

Запобігання депресивним станам у хворих із біполярним розладом I типу, які переважно страждають на депресивні стани.

Ламіктал не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

Ламіктал протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ламотриджину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводилися за участю лише дорослих пацієнтів.

Було встановлено, що уридин 5’-дифосфо (УДФ)-глюкуроніл трансфераза (УГТ) – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Таким чином, препарати, що індукують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на теоретичний кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4) сильної або помірної дії, які, як відомо, індукують УГТ, також можуть посилити метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення ферментів цитохрому Р450. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Ті препарати, які, як доведено, мають відповідний клінічний вплив на концентрацію ламотриджину, наведені в таблиці 2. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських

засобів представлені в розділі «Спосіб застосування та дози». Крім того, у цій таблиці перераховані ті препарати, які, як було показано, мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину. Як правило, не очікується, що сумісне застосування таких препаратів спричинить будь-який клінічний вплив. Однак слід застерегти пацієнтів з епілепсією, чий стан хвороби особливо чутливий до коливань концентрації ламотриджину.

Таблиця 2

Вплив лікарських засобів на концентрацію ламотриджину

Лікарські засоби, які підвищують концентрацію ламотриджину	Лікарські засоби, які зменшують концентрацію ламотриджину	Лікарські засоби, які мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину
Вальпроат	Атазанавір/ритонавір Карбамазепін Комбінація «етинілестрадіол/левоноргестрель» Лопінавір/ритонавір Фенобарбітал Фенітоїн Примідон Рифампіцин	Арипіпразол Бупропіон Фелбамат Габапентин Лакозамід Леветирацетам Літій Оланзапін Окскарбазепін Парацетамол Перампанел Прегабалін Топірамат Зонізамід

Докладну інформацію щодо дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози». Щодо вказівок з дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви, див. підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»

Взаємодія з протиепілептичними препаратами (ПЕП)

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно у 2 рази. Пацієнтам, які одночасно отримують вальпроат, необхідно застосовувати відповідний режим дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі ПЕП (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують ферменти цитохрому Р450, також індукують УГТ та внаслідок цього прискорюють метаболізм ламотриджину. Пацієнтам, які одночасно отримують фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або примідон, необхідно застосовувати відповідний режим дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включали запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору і нудоту у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища зазвичай зникають

при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну на здорових дорослих добровольцях, але зменшення дози вивчено не було.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях, які застосовували дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не змінював метаболізм окскарбазепіну. Пацієнтам, які одночасно отримують окскарбазепін, слід застосовувати режим дозування для допоміжної терапії ламотриджином без вальпроату й без індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У дослідженні на здорових добровольцях було виявлено, що сумісне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин з або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює теоретичний кліренс ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацетамом та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень. Відповідно до цих даних, речовини не змінюють фармакокінетику одна одної.

Рівноважна концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при сумісному застосуванні з прегабаліном (200 мг 3 рази на добу). Фармакокінетичної взаємодії між ламотриджином та прегабаліном немає.

Топірамат не впливає на плазмову концентрацію ламотриджину. Застосування ламотриджину на 15 % збільшує концентрацію топірамату.

За даними дослідження, застосування зонісаміду (200-400 мг/добу) разом із ламотриджином (150-500 мг/добу) впродовж 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

На концентрацію ламотриджину в плазмі не впливало сумісне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами.

У об'єднаному аналізі даних з трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень, що досліджували додатковий одночасний прийом перампанелю у пацієнтів з парціальними і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, найвища досліджена доза перампанелю (12 мг/добу) збільшила кліренс ламотриджину менш ніж на 10 %.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень *in vitro* засвідчили, що ламотриджин не витісняє інші протиепілептичні препарати з їхніх

зв’язків із білками.

Взаємодія з іншими психотропними речовинами

При одночасному прийомі 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію безводного, що застосовувався 2 рази на добу впродовж 6 днів 20 здоровими добровольцями, фармакокінетика літію не змінилась.

У дослідженні за участю 12 пацієнтів багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику разової дози ламотриджину і призвели лише до незначного збільшення площі під кривою «концентрація-час» глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація-час» та C_{max} ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. А ламотриджин у дозі 200 мг не впливав на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не спричиняли клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг у дослідженнях за участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом із ламотриджином у 12 із 14 добровольців повідомлялося про виникнення сонливості порівняно з 1 на 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У клінічному дослідженні із залученням 18 дорослих пацієнтів із біполярним розладом, які отримували ламотриджин (100–400 мг/добу), дози арипіпразолу були збільшені з 10 мг/добу до 30 мг/добу впродовж 7 днів та застосовувалися ще впродовж 7 днів. Спостерігалося зменшення C_{max} та AUC ламотриджину приблизно на 10 %.

Експерименти *in vitro* показали, що присутність амітриптиліну, бупропіону, клоназепаму, галоперидолу або лоразепаму мінімальною мірою може сповільнювати утворення первинного метаболіту ламотриджину 2-N-глюкуроніду. Ці досліди також засвідчили, що метаболізм ламотриджину не пригнічується клозапіном, флуоксетином, фенелзином, рисперидоном, сертраліном або тразодоном. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікросомах печінки людини, можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються, головним чином, за допомогою CYP2D6.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

У дослідженні за участю 16 жінок-добровольців, які застосовували таблетку з комбінацією «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг», було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що у свою чергу спричинило зменшення площі під кривою «концентрація-час» та C_{max} ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. Під час тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званого тижня без контрацептиву), концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала, досягаючи концентрації, що була приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділ «Особливості застосування»). При

сумісному застосуванні гормональних контрацептивів корекція доз ламотриджину на етапі титрування не потрібна. Однак підтримуючі дози ламотриджину слід збільшувати або зменшувати щоразу, коли пацієнтка починає або припиняє прийом гормональних контрацептивів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

За даними досліджень, у 16 жінок-добровольців ламотриджин у рівноважних концентраціях при застосуванні 300 мг препарату не впливав на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептиву. Спостерігалося постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю, що у свою чергу спричиняло зменшення площі під кривою «концентрація-час» та C_{max} левоноргестрелю в середньому на 19 % та 12 % відповідно. Сироваткові рівні фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу, зафіксовані в даному дослідженні, вказували на послаблене пригнічення гормональної активності яєчників у деяких жінок, хоча рівень прогестерону в сироватці крові вказував на відсутність будь-яких гормональних ознак овуляції у всіх 16 жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на овуляторну активність яєчників невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози» щодо дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні за участю 10 чоловіків-добровольців, рифампіцин прискорював кліренс та скорочував час напіввиведення ламотриджину за рахунок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. У пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень проведених на здорових добровольцях, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижують плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Для лікування пацієнтів, які вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід дотримуватися режиму терапії, рекомендованого при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень за участю здорових добровольців застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) упродовж 9 днів зменшувало AUC та C_{max} ламотриджину в плазмі крові (при одноразовій дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно. Пацієнтам, які вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід дотримуватися відповідного режиму дозування ламотриджину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування парацетамолу 1 г чотири рази на добу зменшувало AUC та C_{min} ламотриджину в плазмі крові у середньому на 20 % та 25 % відповідно.

Дослідження *in vitro* продемонстровали, що лише ламотриджин, але не його N(2)-глюкуронід метаболіт, є інгібітором органічних катіонних транспортерів 2 (ОКТ 2) у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані свідчать, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з IC_{50} показником 53,8 μM. Сумісне застосування ламотриджину з лікарськими засобами, які є субстратами ОКТ 2 і виводяться нирками (наприклад, метформін, габапентин, вареніклін), може спричиняти підвищення плазмових концентрацій цих препаратів. Клінічна значимість цього ефекту залишається нез'ясованою, але пацієнтам, які паралельно приймають такі лікарські засоби, ламотриджин застосовують з обережністю.

Особливості застосування.

Спеціальні застереження

Шкірні висипання

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання помірні і минають без лікування, однак повідомлялось про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування Ламікталом. До них належали випадки виникнення висипань, що потенційно загрожували життю, зокрема синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS), також відома як синдром гіперчутливості (див. розділ «Побічні реакції»).

У дорослих, які брали участь у дослідженнях із дотриманням сучасних рекомендацій з дозування Ламікталу, частота тяжких шкірних висипань становила приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса – Джонсона (1 на 1 000). У пацієнтів з біполярними розладами частота тяжких шкірних висипань становила 1 на 1 000.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипань вищий, ніж у дорослих. За наявними даними, частота випадків висипань, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарям слід зважати на можливість розвитку такої побічної реакції у дітей, в яких виникають висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов`язаний з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а також із супутнім застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, які мали алергію або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота

появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у три рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

Встановлено, що наявність алелі HLA-B*1502 в осіб азійського (переважно китайського і тайського) походження пов'язана з ризиком виникнення синдрому Стівенса – Джонсона та токсичного епідермального некролізу при прийомі ламотриджину. Якщо у пацієнта підтверджено наявність алелі HLA-B*1502, ламотриджин застосовують з особливою обережністю.

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом Ламікталу, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов`язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно починати лікування ламотриджином, коли воно було припинено через появу висипань внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому разі при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик. Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна.

Також повідомлялось, що шкірні висипання є частиною DRESS: також відомому як синдром гіперчутливості. Цей стан супроводжується різноманітними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення показників крові від норми, порушення функції печінки та нирок та асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції). Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та за відсутності інших причин припинити прийом Ламікталу.

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотній розвиток, але у деяких випадках може поновлюватися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, яким ламотриджин був відмінений у зв'язку з появою асептичного менінгіту при попередньому його призначенні, призначати ламотриджин повторно не можна.

Також були повідомлення про реакції фоточутливості, пов'язані із застосуванням Ламікталу (див. розділ «Побічні реакції»). У декількох випадках реакція виникала при застосуванні високої дози (400 мг або більше), після збільшення дози або швидкому титруванні. Якщо у пацієнта з ознаками фоточутливості (наприклад, сильний сонячний опік) є підозра на фоточутливість, пов'язану із Ламікталом, слід розглянути можливість припинення лікування. Якщо продовження лікування Ламікталом вважається клінічно виправданим, пацієнту слід рекомендувати уникати впливу сонячного світла та штучного ультрафіолетового світла і дотримуватися захисних заходів (наприклад, використання захисного одягу та сонцезахисних засобів).

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялось про випадки ГЛГ у пацієнтів, які приймають ламотриджин (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується такими клінічними ознаками та симптомами, як лихоманка, висип, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія,

цитопенії, високий рівень феритину в сироватці крові, гіпертригліцеридемія та аномалії печінкової функції та згортання. Симптоми виникають зазвичай протягом 4 тижнів після початку лікування. ГЛГ може бути небезпечним для життя.

Пацієнтів необхідно попередити про можливі симптоми, пов'язані з ГЛГ, та порадити негайно звернутися до лікаря у разі їх виникнення під час лікування ламотриджином.

Слід негайно обстежити пацієнтів у яких спостерігаються такі симптоми, і розглянути можливість діагнозу ГЛГ. Терапію ламотриджином слід припинити, якщо альтернативна етіологія виникнення вищезазначених симптомів не може бути встановлена.

Клінічне погіршення та суїцидальний ризик

При лікуванні хворих з різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялось про суїцидальні наміри та поведінку. За даними метааналізу рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів було продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику при застосуванні ламотриджину.

Тому хворих потрібно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та особи, які доглядають за ними, повинні звернутись за медичною допомогою.

У пацієнтів з біполярними розладами погіршення симптомів депресії та/або суїцидальної поведінки може спостерігатися незалежно від того, чи застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема Ламіктал. За пацієнтами, які лікуються Ламікталом з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування. У деяких пацієнтів, тих, хто має в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, у молодих та пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного спостереження під час лікування.

При клінічному погіршенні (включаючи появу нових симптомів) та/або появі суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів, слід розглянути доцільність зміни терапевтичного режиму, включаючи припинення прийому препарату.

Гормональні контрацептиви

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину

Комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно у два рази, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Зниження рівня ламотриджину може призводити до втрати контролю над судомами.

Для отримання максимального терапевтичного ефекту в більшості випадків потрібно збільшити (шляхом титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (в два рази). Після припинення прийому гормональних контрацептивів кліренс ламотриджину може зростати удвічі. Збільшення концентрацій ламотриджину може провокувати дозозалежні побічні реакції, тому пацієнтки мають перебувати під пильним наглядом лікаря.

У жінок, які ще не застосовують препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже застосовують гормональні контрацептиви з тижневою перервою між курсами (так званий тиждень без контрацептивів), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення може провокувати дозозалежні побічні реакції, тому слід розглянути доцільність контрацепції без тижневої перерви між курсами (наприклад, безперервна гормональна контрацепція або негормональні методи).

Взаємодію ламотриджину з іншими пероральними контрацептивами або гормонозамісними препаратами не досліджували, але вони можуть аналогічним чином впливати на фармакокінетику ламотриджину.

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів

Дослідження медикаментозної взаємодії ламотриджину з гормональними контрацептивами (комбінацією «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг») за участю 16 здорових добровольців продемонструвало незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно приймають ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтки повинні своєчасно повідомляти про зміни в менструальному циклі, наприклад про появу раптової кровотечі.

Дигідрофолатредуктаза

Ламіктал є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні Ламікталу не відбувалося будь-яких істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об`єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці та еритроцитах протягом 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.

Ниркова недостатність

У дослідженнях одноразової дози в пацієнтів з термінальними стадіями ниркової недостатності концентрації ламотриджину в плазмі суттєво не змінювалися. Однак можлива кумуляція глюкуронідного метаболіту. Тому при лікуванні пацієнтів з ураженнями нирок необхідно дотримуватися обережності.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин

Ламіктал не слід призначати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин, без консультації лікаря.

Бругада – тип ЕКГ та інші порушення серцевого ритму і аномалії провідності

Аритмогенна ST-T аномалія і типова ЕКГ Бругада спостерігались у пацієнтів, які застосовували ламотриджин.

Дослідження *in vitro* показали, що ламотриджин у концентраціях, які відповідають терапевтичним дозам, може уповільнювати шлуночкову провідність (з розширенням комплексу QRS) і викликати проаритмію у пацієнтів із хворобами серця. Ламотриджин діє як слабкий антиаритмічний засіб класу IB, що обумовлює потенційні ризики розвитку тяжких або летальних серцевих подій. Одночасне застосування інших блокаторів натрієвих каналів може посилювати такі ризики. За підсумками глибокого аналізу впливу на інтервал QT у здорових добровольців ламотриджин у терапевтичних дозах до 400 мг/добу не уповільнював шлуночкову провідність (з розширенням комплексу QRS) і не призводив до подовження інтервалу QT. Необхідно ретельно зважити доцільність застосування ламотриджину пацієнтам із клінічно значущими структурними або функціональними захворюваннями серця, такими як синдром Бругада або інші серцеві каналопатії, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, блокада серця або шлуночкові аритмії. Якщо призначення ламотриджину таким пацієнтам є клінічно обґрунтованим, перед початком застосування препарату слід проконсультуватися з лікарем-кардіологом.

Допоміжні речовини

Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.

Одна таблетка містить менше ніж 1 ммоль (23 мг) натрію, тому препарат може вважатися таким, що не містить натрію.

Розвиток у дітей

Даних стосовно впливу ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, формування когнітивних, емоційних та поведінкових функцій немає.

Епілепсія

Раптове припинення прийому Ламікталу, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. За винятком тих випадків, коли стан пацієнта вимагає раптового припинення прийому препарату (як, наприклад, при появі висипань), дозу Ламікталу слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

За даними літератури, тяжкі епілептичні напади, включаючи епілептичний статус, можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на фоні лікування Ламікталом.

Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращення стану. У хворих, які мають більше ніж 1 тип нападів, покращення контролю за одним типом нападів слід ретельно зважити у порівнянні із погіршенням контролю за іншим типом нападів. Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування ламотриджином в комбінації з індукторами ферментів є

слабшою ніж на лікування ламотриджином в комбінації з протиепілептичними засобами, що не індукують ферменти. Причина цього невідома.

При лікуванні дітей з типовими малими епілептичними нападами ефект досягається не у всіх пацієнтів.

Біполярні розлади

Діти та підлітки (віком до 18 років)

Лікування антидепресантами пов’язане з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей та підлітків з великими депресивними розладами та іншими психіатричними розладами.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Загальний ризик, пов’язаний із прийомом протиепілептичних препаратів

Жінкам дітородного віку потрібна консультація фахівця. Коли жінка планує вагітність, протиепілептичну терапію слід переглянути відповідним чином. Якщо пацієнтка вже отримує протиепілептичні препарати, необхідно уникати різкої відміни, оскільки це може призвести до рецидиву епілептичних нападів і мати серйозні наслідки для жінки та плоду. Перевагу слід надавати монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП збільшує ризики розвитку вроджених вад порівняно із монотерапією, залежно від застосованих ПЕП.

Ризик, пов’язаний із прийомом ламотриджину

Вагітність

Велика кількість даних щодо вагітних жінок, що отримували монотерапію ламотриджином протягом першого триместру вагітності (більше 8700), не вказують на суттєве підвищення ризику виникнення серйозних вроджених вад розвитку, в тому числі розщілини губи та піднебіння. Дослідження на тваринах показали ембріофетальну токсичність.

Якщо терапія Ламікталом вважається необхідною під час вагітності, рекомендується його застосування у мінімально можливій терапевтичній дозі.

Ламотриджин має легкий інгібіторний вплив на дигідрофолат редуктазу і тому, теоретично, може призводити до підвищеного ризику порушення ембріофетального розвитку внаслідок зниження рівня фолієвої кислоти. Слід розглянути можливість прийому фолієвої кислоти під час планування вагітності та на ранніх стадіях вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на концентрацію ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Існують повідомлення про зниження концентрації ламотриджину в плазмі під час вагітності з потенційним ризиком втрати контролю над нападами. Після пологів рівень ламотриджину може швидко зростати з ризиком виникнення дозозалежних небажаних явищ. Тому концентрації ламотриджину в сироватці крові слід контролювати до, під час та після вагітності, а також незабаром після пологів. За необхідності слід адаптувати дозу для підтримки концентрації ламотриджину в сироватці на тому ж рівні, що й до вагітності, або

адаптувати дозу відповідно до клінічної відповіді. Крім того, після пологів необхідно контролювати виникнення дозозалежних небажаних явищ.

Період годування груддю

Повідомляється, що ламотриджин у різних концентраціях проникає в грудне молоко, в результаті чого загальна концентрація ламотриджину в немовляти може досягати приблизно 50 % від концентрації ламотриджину, зареєстрованої у матері. Таким чином, у деяких дітей, які перебувають на грудному вигодовуванні, сироваткові концентрації ламотриджину можуть досягати рівнів, за яких виявляються фармакологічні ефекти.

Необхідно співвідносити потенційну користь від годування грудним молоком та можливий ризик розвитку небажаних реакцій у немовляти. Якщо жінка, яка отримує лікування ламотриджином, вирішує годувати груддю, необхідно ретельно спостерігати за малюком та відстежувати небажані явища, такі як седативний ефект, висип, недостатній приріст маси тіла.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу ламотриджину на фертильність.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

За даними двох досліджень на добровольцях було виявлено, що ефект ламотриджину, пов’язаний із координацією зору, руху очей, управління тілом і суб’єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. При застосуванні ламотриджину у клінічних дослідженнях повідомлялося про побічні реакції неврологічного характеру, такі як запаморочення та диплопія, тому пацієнтам слід спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перед тим як сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на протиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автомобілем у цих випадках.

Спосіб застосування та дози.

Ламіктал, таблетки, слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи.

Якщо розрахункова доза ламотриджину (наприклад, для лікування дітей, які страждають на епілепсію, або пацієнтів із порушенням функції печінки) не є кратною цілим таблеткам, доза, що вводиться, повинна відповідати найближчій меншій кількості цілих таблеток.

Повторний початок лікування.

Лікарям слід оцінити необхідність збільшення дози до підтримуючої при поновленні прийому Ламікталу для пацієнтів, які з будь-якої причини припинили прийом Ламікталу, оскільки ризик розвитку серйозного висипання пов’язаний із високими початковими дозами та перевищенням рекомендованої схеми збільшення дози ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Чим більший проміжок часу після прийому попередньої дози, тим більше уваги слід приділяти збільшенню дози до підтримуючої. Якщо інтервал від моменту припинення прийому ламотриджину перевищує п’ять періодів напіввиведення (див. розділ

«Фармакокінетика»), слід підвищити дозу Ламікталу до підтримуючої за існуючою схемою.

Не рекомендується поновлення прийому Ламікталу для пацієнтів, які припинили прийом через висип, пов’язаний з попередньою терапією ламотриджином, за винятком випадків, коли потенційна користь від лікування явно переважає ризик.

Епілепсія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих та дітей віком від 13 років (таблиця 3), а також для дітей віком від 2 до 12 років (таблиця 4) наведено нижче. Через ризик розвитку висипу не слід перевищувати початкову дозу та темп подальшого її збільшення (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі припинення застосування супутніх ПЕП або додавання до схеми лікування інших ПЕП/лікарських засобів, що містять ламотриджин, слід враховувати вплив, який вони можуть мати на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 3

Рекомендовані схеми лікування епілепсії для дорослих та дітей віком від 13 років

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримуюча доза
Монотерапія:	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 – 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (приймати по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 25 – 50 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування: фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 – 400 мг/добу (два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 700 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 – 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, рекомендовану для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Таблиця 4

Діти віком від 2 до 12 років: рекомендована схема лікування епілепсії (загальна добова доза в мг/кг маси тіла/добу) **

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримуюча доза
Монотерапія типових абсансів	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	1 – 15 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.
Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	0,15 мг/кг/добу* (один прийом на добу)	0,3 мг/кг/добу (один прийом на добу)	1 – 5 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,3 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.

Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	0,6 мг/кг/добу (два прийоми)	1,2 мг/кг/добу (два прийоми)	5–15 мг/кг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 400 мг/добу.

Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не чинять значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми)	1–10 мг/кг/добу (один або два прийоми) Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0.6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

* Якщо розрахункова доза у пацієнтів, які приймають вальпроат, становить менше 1 мг, приймати Ламіктал не рекомендується.

**Якщо розрахована доза ламотриджину не може бути досягнута за допомогою цілих таблеток, дозу слід округлити до найближчої цілої таблетки.

Для забезпечення підтримання терапевтичної дози необхідно контролювати масу тіла дитини та змінювати дозу в разі зміни маси тіла. Цілком імовірно, що пацієнти у віці від двох до шести років потребують підтримуючої дози, яка наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

Якщо епілептичний контроль досягається за допомогою додаткової терапії, застосування супутніх ПЕП можна відмінити та продовжити монотерапію Ламікталом.

Діти віком до 2 років.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування ламотриджину для додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років (див. розділ «Особливості застосування») обмежені. Дані щодо застосування ламотриджину дітям віком до 1 місяця відсутні. Тому, Ламіктал не рекомендується для застосування дітям віком до 2 років. Якщо на підставі клінічної потреби прийнято рішення щодо терапії Ламікталом, див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Біполярний розлад.

Рекомендоване збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих віком від 18 років наведені в таблицях нижче. Схема переходу включає збільшення дози ламотриджину до підтримуючої стабілізаційної дози протягом шести тижнів (таблиця 5), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності (таблиця 6). Схеми коригування дози після додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів та/або ПЕП наведено у таблиці 7. Через ризик розвитку висипу початкова доза та темп подальшого підвищення дози не повинні перевищуватися (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 5

Дорослі (віком від 18 років): рекомендована схема збільшення дози до досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози при лікуванні біполярних розладів

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	5-й тиждень	Цільова стабілізаційна доза (6-й тиждень)*
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину.	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу (один або два прийоми)	200 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми). У клінічних дослідженнях застосовувалися дози в діапазоні 100–400 мг/добу

Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину – див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми) Можна застосовувати максимальну дозу 200 мг/добу залежно від клінічної відповіді.

Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 мг/добу (два прийоми)	300 мг/добу на 6-му тижні, у разі необхідності звичайна цільова доза 400 мг/добу збільшується на 7-му тижні для досягнення оптимальної відповіді (два прийоми)

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему збільшення дози, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину з вальпроатом.

* Цільова стабілізаційна доза змінюється залежно від клінічної відповіді.

Таблиця 6

Дорослі (віком від 18 років): підтримуюча стабілізаційна добова доза після відміни застосування супутніх лікарських засобів для лікуванні біполярних розладів.

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози інші психотропні препарати можуть бути відмінені згідно з наведеними нижче схемами.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза ламотриджину (до припинення прийому)	1-й тиждень (починається з припинення прийому)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі*

Припинення прийому вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

У разі припинення застосування вальпроату стабілізаційну дозу подвоюють, не перевищуючи рівня збільшення більш ніж на 100 мг/тиждень	100 мг/добу	200 мг/добу	Підтримують дозу 200 мг/добу (два прийоми)	
	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу	Підтриму-ють дозу 400 мг/добу

Припинення прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

Ця схема лікування застосовується при припиненні прийому фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	400 мг/добу	400 мг/добу	300 мг/добу	200 мг/добу
	300 мг/добу	300 мг/добу	225 мг/добу	150 мг/добу
	200 мг/добу	200 мг/добу	150 мг/добу	100 мг/добу

Припинення прийому лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування застосовується при припиненні прийому інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу за два прийоми) (діапазон доз 100–400 мг/добу)

Для пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), рекомендована схема лікування ламотриджином передбачає початкове підтримання поточної дози та подальшу корекцію дози ламотриджину залежно від клінічної відповіді.

* За необхідності дозу можна збільшити до 400 мг/добу.

Таблиця 7

Дорослі (віком від 18 років): корекція добової дози при додатковому призначенні інших препаратів для пацієнтів із біполярними розладами.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає. Проте, на основі даних щодо взаємодії лікарських засобів, можуть бути рекомендовані такі схеми.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза (до додаткового призначення)	1-й тиждень (починається з додаткового призначення)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі

Додаткове призначення вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення вальпроату незалежно від застосування будь-яких супутніх лікарських засобів	200 мг/добу	100 мг/добу	Підтримувати дозу 100 мг/добу
	300 мг/добу	150 мг/добу	Підтримувати дозу 150 мг/добу
	400 мг/добу	200 мг/добу	Підтримувати дозу 200 мг/добу

Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину пацієнтам, які не приймають вальпроат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), залежно від початкової дози ламотриджину:

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення нижчезазначених препаратів без застосування вальпроату: фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, рифампіцин, лопінавір/ритонавір	200 мг/добу	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу
	150 мг/добу	150 мг/добу	225 мг/добу	300 мг/добу
	100 мг/добу	100 мг/добу	150 мг/добу	200 мг/добу

Додаткове призначення лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Цю схему лікування слід застосовувати в разі додаткового призначення інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу; діапазон доз 100–400 мг/добу)

У пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Відміна ламотриджину в пацієнтів із біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень, не відзначалося підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після швидкої відміни ламотриджину порівняно з плацебо. Тому пацієнти можуть припиняти прийом Ламікталу без поступового зменшення дози.

Діти (віком до 18 років).

Ламіктал не рекомендується для застосування дітям із біполярними розладами (віком до 18 років), оскільки рандомізовані дослідження відміни не продемонстрували його значної ефективності та показали підвищення рівня суїцидальності (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Загальні рекомендації щодо дозування Ламікталу для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

Застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) підвищує кліренс ламотриджину приблизно вдвічі, що призводить до зниження рівня ламотриджину. Після титрування може бути необхідним застосування більш високих підтримуючих доз ламотриджину (майже вдвічі більших) для досягнення максимальної терапевтичної відповіді. Протягом тижня, коли препарат не приймався, спостерігалося двократне підвищення рівня ламотриджину. Дозозалежні побічні реакції не виключаються. Тому слід розглянути питання про застосування контрацепції, що не передбачає тижня, коли препарат не приймається, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початок прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які приймають підтримуючі дози ламотриджину та НЕ приймають індукторів його глюкуронізації.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків необхідно збільшити вдвічі (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується, щоб від початку прийому гормональних контрацептивів доза ламотриджину збільшувалася на 50–100 мг/добу кожного тижня, відповідно до індивідуальної клінічної відповіді. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначеного рівня, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке перевищення не буде необхідним.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. За необхідності дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці слід проводити протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Необхідно розглянути можливість застосування контрацептивних препаратів, що не передбачають тижня без прийому таблеток, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і НЕ приймають препарати, що індукують глюкуронізацію ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину в більшості випадків необхідно знизити на 50 % (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується поступово знижувати добову дозу ламотриджину на 50–100 мг щотижня (не більше 25 % від загальної добової дози на тиждень) протягом 3 тижнів, якщо не існує інших показань на підставі індивідуальної клінічної відповіді.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці крові до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У жінок, які бажають припинити прийом гормональних контрацептивів, що передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці крові повинен проводитися протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Зразки для оцінки рівня ламотриджину після постійного припинення прийому контрацептиву не слід збирати протягом першого тижня після припинення його прийому.

Початок терапії ламотриджином у жінок, які вже приймають гормональні контрацептиви.

Підвищення дози повинно відповідати рекомендаціям щодо стандартної дози, наведеним у таблицях .

Початок і припинення прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину, а також ПРИЙМАЮТЬ індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Коригування рекомендованої підтримуючої дози ламотриджину не є обов'язковим.

Одночасне застосування з атазанавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до існуючої терапії атазанавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючу дозу ламотриджину та не приймають індукторів глюкуронізації, в разі додаткового призначення атазанавіру/ритонавіру може бути потрібне збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення прийому атазанавіру/ритонавіру – її зменшення.

Контроль рівня ламотриджину в плазмі крові слід проводити до та протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування атазанавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з лопінавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до існуючої терапії лопінавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину та не приймають індуктори глюкуронізації, при додатковому призначенні лопінавіру/ритонавіру може знадобитися збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення застосування лопінавіру/ритонавіру – її зменшення. Моніторинг ламотриджину в плазмі слід проводити до і протягом 2-х тижнів після початку або припинення застосування лопінавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Коригування дози препарату відповідно до рекомендованої схеми не є обов'язковим. Фармакокінетика ламотриджину в цій віковій групі значно не відрізняється від фармакокінетики у дорослих пацієнтів віком до 65 років (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ниркова недостатність.

При застосуванні Ламікталу пацієнтам із нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. Для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності початкову дозу ламотриджину встановлюють відповідно до призначених супутніх лікарських засобів; зменшення підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

Початкову, зростаючу і підтримуючу дози слід зменшити приблизно на 50 % пацієнтам із помірним (ступінь В за класифікацією Чайлд-П'ю) та на 75 % пацієнтам із тяжким (ступінь С за класифікацією Чайлд-П'ю) ступенем печінкової недостатності. Зростаючу і підтримуючу дози потрібно коригувати залежно від клінічної відповіді (див. розділ «Фармакокінетика»).

Діти

Дія ламотриджину як монотерапії для лікування дітей віком до 2 років або додаткової терапії для лікування дітей віком до 1 місяця не вивчалась. Ефективність та безпека ламотриджину як додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлені. Тому препарат не рекомендується застосовувати дітям у цій віковій категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям (до 18 років) з біполярним розладом через те, що ефективність препарату не було встановлено та у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних намірів (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми та ознаки

Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), включаючи летальні випадки. Симптомами передозування були атаксія, ністагм, порушення свідомості, великі епілептичні напади та кома. Також при передозуванні повідомлялось про розширення комплексу QRS (затримка внутрішньошлуночкового проведення) та подовження інтервалу QT. Розширення комплексу QRS до більше ніж 100 мсек може бути пов'язане з більш тяжкою токсичністю.

Лікування

У разі передозування пацієнта необхідно госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії. Необхідно застосувати терапію, направлену на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це необхідно. Подальше лікування призначається за клінічними показаннями, враховуючи потенційні ризики впливу на шлуночкову провідність. При кардіотоксичності з недостатньою відповіддю на лікування натрієм бікарбонатом слід розглянути доцільність застосування ліпідів внутрішньовенно. Немає досвіду застосування гемодіалізу для лікування передозування. У шести добровольців із нирковою недостатністю 20 % ламотриджину було виведено з організму під час 4-годинного сеансу гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції для показань до лікування епілепсії та біполярних розладів, що ґрунтуються на наявних даних контрольованих клінічних досліджень та іншого клінічного досвіду, зазначені в таблиці 8. Частотні категорії отримані в ході контрольованих клінічних досліджень (монотерапії епілепсії (позначені як †) та біполярного розладу (позначені як §)). Якщо частотні категорії за

клінічними даними досліджень епілепсії та біполярного розладу відрізняються, застосовується найнижча частота. За відсутності даних контрольованих клінічних досліджень частотні категорії були отримані з іншого клінічного досвіду.

Небажані реакції розподілені за частотою таким чином:

дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 8

Системи та органи	Побічні реакції	Частота
Розлади з боку крові та лімфатичної системи	Гематологічні порушення[1], включаючи нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію, агранулоцитоз	Дуже рідко
	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Лімфаденопатія[1], псевдолімформа	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості[2]	Дуже рідко
	Гіпогаммаглобулінемія	Невідомо
Психіатричні розлади	Агресія, роздратованість	Часто
	Сплутаність свідомості, галюцинації, тики (рухові та/або голосові)	Дуже рідко
	Кошмари	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[§]	Дуже часто
	Сонливість[†§], запаморочення [†§], тремор[†], безсоння[†], тривожний стан[§]	Часто
	Атаксія[†]	Нечасто
	Ністагм[†], асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідко
	Нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів	Дуже рідко –
Розлади з боку органів зору	Диплопія[†], нечіткість зору[†]	Нечасто
	Кон’юнктивіт	Рідко
Розлади з боку ШКТ	Нудота[†], блювання[†], діарея[†], сухість у роті[§]	Часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Печінкова недостатність, дисфункція печінки[4], підвищення показників функції печінки	Дуже рідко
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірний висип[5†§]	Дуже часто
	Алопеція, реакції фоточутливості	Нечасто
	Мультиформна еритема, синдром Стівенса – Джонсона[§]	Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	Дуже рідко
	Реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами[2]	Дуже рідко
Розлади з боку нирок та системи сечовиділення	Тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром тубулоінтерстиціального нефриту з увеїтом	Невідомо

Розлади з боку скелетних м’язів та з’єднувальної тканини	Артралгія[§] Вовчакоподібні реакції	Часто Дуже рідко
Загальні розлади та реакції в місці введення	Стомлюваність[†], біль[§], біль у спині[§]	Часто

Опис окремих небажаних реакцій

[1] Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов’язані, так і не пов’язані з реакцією на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS)/ синдромом гіперчутливості (див. «Особливості застосування» та «Розлади з боку імунної системи»).

[2] Також повідомлялося про висип як частину цього синдрому, також відомого як DRESS. Цей стан супроводжувався різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення у параметрах крові та порушення функції печінки та нирок. Синдром може мати різні ступені тяжкості та у рідких випадках може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть з’являтися навіть за відсутності шкірного висипу. За наявності таких симптомів пацієнта слід негайно обстежити та, за відсутності інших причин, відмінити прийом Ламікталу.

[3] Ці реакції спостерігалися в клінічній практиці при інших клінічних станах.

Було відзначено, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму в пацієнтів із хворобою Паркінсона, та окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у пацієнтів без цього стану.

[4] Порушення функції печінки зазвичай асоціюється з реакціями гіперчутливості, але описані окремі випадки без виражених симптомів гіперчутливості.

[5] У клінічних дослідженнях серед дорослих шкірний висип спостерігався у 8–12 % пацієнтів, що приймали ламотриджин, та у 5–6 % пацієнтів, що приймали плацебо. Висип був причиною відміни препарату в 2 % пацієнтів. Шкірний висип мав макуло-папульозний характер, найчастіше виникав протягом восьми тижнів від початку лікування та зникав після відміни Ламікталу (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про виникнення тяжких потенційно небезпечних для життя шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла) та реакцію на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS). Хоча більшість пацієнтів після відміни ламотриджину одужують, у деяких пацієнтів залишаються незворотні рубці; у рідкісних випадках ці синдроми призводили до смерті (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний ризик виникнення шкірного висипу, вочевидь, тісно пов’язаний із:

- високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми

збільшення дози при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);

- паралельним застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Існують повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії ламотриджином. Механізм, за допомогою якого ламотриджин впливає на кістковий метаболізм, не визначено.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Також про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу можна повідомляти ТОВ «ГлаксоСмітКляйн Фармасьютікалс Україна» за цілодобовим телефоном (044) 585-51-85 або на email oax70065@gsk.com.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі нижче 30 °С. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки по 25 мг: по 15 таблеток у блістері з полівінілхлориду/алюмінієвої фольги із системою захисту від дітей. По 2 блістери в картонній коробці.

Таблетки по 50 мг або 100 мг: по 15 таблеток у блістері з полівінілхлориду/алюмінієвої фольги/паперу із системою захисту від дітей. По 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Делфарм Познань С.А., Польща/Delpharm Poznan S.A., Poland.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща/189 Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.