

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕПІЛЕПТАЛ®

(EPILEPTAL)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

1 таблетка містить ламотриджину 25 мг, 50 мг або 100 мг у перерахуванні на 100 % речовину;

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

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 25 мг та 100 мг круглої форми з двоопуклою поверхнею, блідо-жовтого кольору; таблетки по 50 мг круглої форми, плоскоциліндричні з рискою і фаскою, блідо-жовтого кольору. На поверхні допускаються незначні мармуровість та вкраплення.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години.

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкуронід. У середньому період напіввиведення у дорослих пацієнтів становить 29 годин. Епілептал® має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів та частково у незміненому вигляді, переважно з сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

Спеціальні групи пацієнтів.

Діти.

Кліренс залежно від маси тіла у дітей вищий, ніж у дорослих, з найвищими показниками у дітей віком до 5 років. Період напіввиведення ламотриджину у дітей зазвичай коротший, ніж у дорослих, із середнім значенням приблизно 7 годин при одночасному застосуванні з такими індукторами ензимів як карбамазепін та фенітоїн, та підвищенням середнього значення до періоду від 45 до 50 годин при одночасному застосуванні винятково з вальпроатом.

Пацієнти літнього віку.

Результати фармакокінетичного аналізу у групах пацієнтів, який включав як пацієнтів літнього віку, так і молодих пацієнтів з епілепсією, які приймали участь в одному дослідженні, виявили, що кліренс ламотриджину не змінився до клінічно значущого показника. Після одноразових доз явний кліренс зменшився на 12 % з 35 мл/хв/кг у віці 20 років до 31 мл/хв/кг у віці 70 років. Зниження після 48 тижнів лікування становило 10 % від 41 до 37 мл/хв між молодого та літньої групами. До того ж фармакокінетика ламотриджину була вивчена у 12 здорових пацієнтів літнього віку, яким була призначена одноразова доза 150 мг. Середнє значення кліренсу у пацієнтів літнього віку (0,39 мл/хв/кг) знаходиться між середнім значенням кліренсу (від 0,31 до 0,65 мл/хв/кг), отриманого у 9 дослідженнях, проведених серед дорослих пацієнтів нелітнього віку після отримання ними одноразової дози від 30 до 450 мг.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

12 добровольцям із хронічними порушеннями функцій нирок, а також 6 пацієнтам, що проходять гемодіаліз, була надана разова доза у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічна ниркова недостатність), 0,33 мл/хв/кг (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 (хронічна ниркова недостатність), 57,4 години (період між сеансами гемодіалізу) та 13 годин (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) від присутньої у тілі кількості ламотриджину знижувалось упродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози ламотриджину має базуватися на режимі прийому протиепілептичних препаратів пацієнтом; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводили з участю 24 пацієнтів із різним ступенем порушення функцій печінки та 12 здорових добровольців у контрольній групі. Середнє значення явного кліренсу ламотриджину становило 0,31, 0,24 та 0,10 мл/хв/кг у пацієнтів зі ступенем А, В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю) порушення функцій печінки відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових добровольців із контрольної групи. Зазвичай початкова, титрована та підтримуюча дози мають бути зменшені приблизно на 50 % у пацієнтів

із помірним ступенем порушення функцій печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю ступінь В) та на 75 % у пацієнтів із тяжким ступенем (за класифікацією Чайлда-П'ю ступінь С) порушення функцій печінки. Титровану та підтримуючу дози необхідно коригувати залежно від реакції на лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Дорослі та діти віком від 13 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади.

Напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто. Епілептал® призначають як додаткову терапію, але при синдромі Леннокса — Гасто його можна призначити як початковий протиепілептичний препарат (ПЕП).

Діти віком від 2 до 12 років: додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса — Гасто.

Монотерапія типових абсансів.

Біполярні розлади (дорослі віком від 18 років).

Для запобігання фазам емоційних порушень у хворих на біполярні розлади I типу, переважно попереджаючи депресивні епізоди.

Епілептал® не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридин-5'-дифосфат-глюкуронілтрансфераза (УГТ) — це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Отже, препарати, що індують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (СYP3А4) сильної або помірної дії, які, як відомо, індують 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 мають певний клінічний вплив на концентрацію ламотриджину, наведені в таблиці 1. Особливі рекомендації щодо дозування цих препаратів представлені в розділі «Спосіб застосування та дози». Крім того, у цій таблиці наведено ті препарати, які мало впливають чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину. Як правило, не очікується, що сумісне застосування таких препаратів спричинить якийсь клінічний вплив. Однак слід застерегти пацієнтів з епілепсією, чий стан хвороби особливо чутливий до коливань концентрації ламотриджину.

Таблиця 1.

Вплив лікарських засобів на концентрацію ламотриджину

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

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

Взаємодія з протиепілептичними препаратами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно в 2 рази.

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти цитохрому P450, також індукують УГТ і, як наслідок, прискорюють метаболізм ламотриджину.

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.

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 із або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацетамом і 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 один одного.

Стійка 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) упродовж 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

Сумісне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами судом не впливало на концентрацію ламотриджину в плазмі. Згідно з даними трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень, що вивчали 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 з білками.

Взаємодія з іншими психотропними речовинами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

При одночасному прийомі 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовували 2 рази на добу впродовж 6 днів 20 здоровим добровольцям, фармакокінетика літію не змінилась.

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину в дослідженні на 12 пацієнтах, лише призвели до слабого

підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні у здорових дорослих добровольців 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація — час» та $C_{\max}$ ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. 200 мг ламотриджину не впливає 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 з 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 з залученням 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (≥ 100 мг/добу), дози арипіпразолу були збільшені з 10 мг/добу до 30 мг/добу впродовж 7 днів та їх призначали ще впродовж 7 днів. Загалом спостерігалось приблизно 10 % зменшення $C_{\max}$ та AUC ламотриджину.

Експерименти *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, лише мінімальною мірою може мати вплив амітриптилін, бупропіон, клоназепам, флюоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP2D6. Результати *in vitro* експериментів також дають можливість стверджувати, що на кліренс ламотриджину навряд чи можуть вплинути клозапін, фенелзин, рисперидон, сертралін або тразодон.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

У дослідженні з 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. Концентрація ламотриджину у сироватці крові поступово зростала впродовж тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву), досягаючи концентрації у середньому приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Особливості застосування»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

За даними досліджень, у 16 жінок-добровольців незмінна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептива. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю, що у свою чергу спричиняло зменшення площі під кривою «концентрація-час» та $C_{\max}$ левоноргестрелю у середньому на 19 % та 12 % відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону, та естрадіолу впродовж дослідження показало пригнічення яєчникової гормональної активності у деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону у сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жодної із 16 жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів і незначного збільшення виведення левоноргестрелю на активність яєчникової овуляції невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для

особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози» щодо дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви, і підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Досліджень інших гормональних контрацептивів також не проводили.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок 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 дотримуватись режиму терапії, рекомендованого при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг / 100 мг) зменшувало AUC та C_{max} ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози»).

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

За результатами вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2), ламотриджин, але не N(2)-глюкуронід-метаболіт, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з IC_{50} показниками 53,8 μ M (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

Повідомлялося про взаємодію ламотриджину з тестами, що застосовуються для швидкого визначення деяких лікарських засобів у сечі, результатом чого можуть стати хибно-позитивні показники, особливо при визначенні фенциклідину. Для підтвердження позитивних результатів необхідно застосувати альтернативний більш специфічний хімічний метод.

Особливості застосування.

Спеціальні застереження.

Шкірні висипання.

Упродовж перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з

боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання є помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування Епілепталом®. До них належали випадки висипань, що потенційно загрожують життю, таких як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та медикаментозна реакція з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна.

У дорослих, які брали участь у дослідженнях із застосуванням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипань становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса — Джонсона (1 на 1000).

Частота тяжких шкірних висипань у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1000.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипань вищий, ніж у дорослих.

За даними досліджень застосування ламотриджину, 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 приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникають висипання і гарячка впродовж перших 8 тижнів терапії.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний із 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 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом Епілепталу®, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, коли воно було припинено через появу висипань внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Також повідомлялося, що шкірні висипання є частиною DRESS-синдрому, також відомого як синдром гіперчутливості, який супроводжується різними системними проявами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові, порушення функції печінки, 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 при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин,

припинити прийом Епілепталу®.

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотній розвиток, але у деяких випадках може повертатися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, для яких 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 ламотриджину (див. розділ «Побічні реакції»). У декількох випадках реакція виникала при застосуванні високої дози (400 мг або більше), після збільшення дози або при швидкому титруванні. Якщо у пацієнта з ознаками фоточутливості (наприклад, сильний сонячний опік) є підозра на фоточутливість, пов'язану із застосуванням ламотриджину, потрібно розглянути можливість припинення лікування. Якщо продовження лікування ламотриджином вважається клінічно виправданим, пацієнту слід рекомендувати уникати впливу сонячного світла та штучного ультрафіолетового світла і вживати захисних заходів (наприклад, використання захисного одягу та сонцезахисних засобів).

Алель HLA-B*1502 в осіб азійського (переважно китайського та тайського) походження пов'язаний з ризиком розвитку синдрому Стівенса — Джонсона / токсичного епідермального некролізу при застосуванні ламотриджину. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля HLA-B*1502 дає позитивний результат, рішення щодо застосування ламотриджину слід ретельно зважити.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про випадки ГЛГ у пацієнтів, які приймали ламотриджин (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується такими клінічними симптомами, як лихоманка, висип, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, цитопенія, високий рівень феритину в сироватці крові, гіпертригліцеридемія, аномалії печінкової функції і згортання. Симптоми виникають зазвичай протягом 4 тижнів після початку лікування. ГЛГ може бути небезпечним для життя.

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

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

Суїцидальний ризик.

У хворих на епілепсію можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу і існують дані, що хворі на епілепсію та біполярний розлад мають підвищений суїцидальний ризик.

Від 25 % до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну

суїцидальну спробу та вони можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів та поведінки (суїцидальність) незалежно від того, чи застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема Епілептал®.

При лікуванні хворих із різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялося про суїцидальні наміри та поведінку. За даними мета-аналізу рандомізованих плацебо контрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, було продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому хворих необхідно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та ті, хто доглядають за ними, повинні звернутись за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі.

За пацієнтами, які лікуються Епілепталом® 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 молоді та у пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що вимагатиме уважного нагляду під час лікування.

Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) слід попереджати про необхідність спостереження за будь-яким погіршенням їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки або схильністю до самоушкодження для того, щоб негайно звернутися по медичну допомогу при виникненні цих симптомів.

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму, що включає можливе припинення лікування у пацієнтів із проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів.

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

Були отримані дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг / левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що у свою чергу зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків треба буде підвищити (шляхом титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (в 2 рази). 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 буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за декілька днів до або впродовж тижневої перерви. Докладно щодо дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози». Тому жінкам, які починають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, слід постійно перебувати під наглядом лікаря і у більшості випадків їм потрібна буде корекція дози ламотриджину.

Інші пероральні контрацептиви та гормонозамісні препарати не були вивчені, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.

За результатами клінічного дослідження взаємодії, у якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг / левоноргестрель 150 мкг») (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 застосовують ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам слід своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

Вплив ламотриджину на субстрати органічних катіонних транспортерів 2 (ОКТ 2).

Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Це може спричиняти збільшення плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються, головним чином, вищезазначеним шляхом. Тому застосування Епілепталу® з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад, з дофетилідом не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза.

Епілептал® є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні Епілепталу® не відбувалося будь-яких істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах упродовж 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах впродовж 5 років.

Порушення функцій нирок.

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

Пацієнти, які застосовують інші препарати, що містять ламотриджин.

Епілептал® не застосовувати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що

містить ламотриджин, без консультації лікаря.

Синдром Бругади.

У пацієнтів, які застосовували ламотриджин, спостерігались аритмогенна аномалія ST-T і типова ЕКГ синдрому Бругади. Слід ретельно зважити можливість застосування ламотриджину пацієнтам із синдромом Бругади.

Розвиток у дітей.

Немає даних про вплив ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, когнітивні, емоційні та поведінкові зміни у дітей.

Епілепсія.

Раптове припинення прийому Епілепталу[®], 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 Епілепталу[®] слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

За даними літератури, тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування Епілепталом[®].

Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращання стану. У хворих, які мають більше ніж 1 тип нападів, покращення контролю за одним типом нападів слід ретельно зважити порівняно з погіршенням контролю за іншим типом нападів.

Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування ламотриджином у комбінації з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування ламотриджином у 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 (віком до 18 років)

Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей (віком до 18 років) з великими депресивними розладами й іншими психіатричними розладами.

Фертильність.

Застосування ламотриджину у репродуктивних дослідженнях на тваринах не порушувало фертильності. Даних про вплив Епілепталу[®] на фертильність у людей немає.

Тератогенність.

Епілептал® є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик вроджених вад плода людини, якщо жінка у період вагітності лікується інгібіторами фолатів. Репродуктивні токсикологічні дослідження ламотриджину на тваринах, яким вводили дози, менші від дози для людини 400 мг/добу [у перерахунку на площу поверхні тіла (мг/м²)], показали токсичний вплив на розвиток потомства (збільшення смертності, зниження маси тіла, збільшення структурних змін, нервовоповедінкові порушення), проте не виявили тератогенного ефекту.

Епілептал® містить лактозу, тому пацієнтам з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не слід застосовувати препарат.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних препаратів в цілому.

Жінкам репродуктивного віку слід звернутися за порадою до лікаря. Під час планування вагітності необхідність лікування протиепілептичними засобами слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію, які вже лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини. У кожному разі слід надавати перевагу монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП може підвищувати ризик розвитку вроджених вад порівняно із монотерапією, залежно від застосованих ПЕП.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

Були отримані постмаркетингові дані дослідження, у якому брали участь понад 8700 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності. Загалом ці дані не свідчили про вагоме збільшення ризику виникнення серйозних вроджених вад розвитку, зокрема оральних розщілин.

Дослідження на тваринах показали ембріофетальну токсичність.

У разі необхідності терапії Епілепталом® у період вагітності слід застосовувати найменші можливі терапевтичні дози.

Ламотриджин має слабкий інгібіторний вплив на дигідрофолатредуктазу, і теоретично може підвищити ризик порушення ембріофетального розвитку внаслідок зменшення рівня фолієвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Тому слід зважити на необхідність прийому фолієвої кислоти під час планування та у ранні строки вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на концентрацію ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Відомо про випадки зниження концентрації ламотриджину в плазмі у період вагітності, що збільшувало ризик втрати контролю за нападами. Після народження дитини рівень ламотриджину може швидко збільшитися з потенційним ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому рівень ламотриджину у сироватці крові слід перевіряти перед, у період вагітності та після пологів. У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації

ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

Період годування груддю.

Повідомлялося, що ламотриджин проникає у грудне молоко у варіабельних концентраціях, які призводять до рівнів ламотриджину у немовлят, що досягають 50 % від відповідних рівнів у матерів. Тому у деяких грудних дітей, які знаходились на грудному вигодовуванні, рівень ламотриджину в сироватці крові міг досягати рівнів, при яких був можливий фармакологічний ефект.

Тому користь від годування груддю необхідно порівнювати з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини. Якщо жінка вирішить годувати грудьми під час терапії Епілепталом[®], дитину слід контролювати для виявлення побічних ефектів, таких 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 диплопії, 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 антиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автомобілем у таких випадках.

Спосіб застосування та дози.

Епілептал[®] таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи.

Якщо розрахункова доза Епілепталу[®], наприклад для застосування дітям (тільки епілепсія) або пацієнтам із порушенням функцій печінки, не відповідає кількості діючої речовини у цілих таблетках, необхідно призначити дозу, яка відповідає найближчій меншій кількості у цілих таблетках.

Повторний початок лікування.

Коли пацієнту, який припинив лікування, призначають повторний початок лікування, потрібно чітко встановити необхідність збільшення підтримуючої дози, тому що існує ризик виникнення висипів через високу початкову дозу та перевищення рекомендованої схеми підвищення дози ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Чим більший інтервал між часом

прийому попередньої дози, тим більше уваги треба приділити режиму збільшення дози до рівня підтримуючої дози. Коли інтервал після припинення прийому ламотриджину перевищив у 5 разів час напіввиведення (див. розділ «Фармакокінетика»), дозу ламотриджину слід збільшити до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, якщо лікування було припинено у зв'язку з появою висипань унаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Епілепсія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих і дітей віком від 13 років (таблиця 2), а також для дітей віком від 2 до 12 років (таблиця 3) 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 інших ПЕП / лікарських засобів до схем лікування, 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 2.

Рекомендована схема лікування епілепсії для дорослих і дітей віком від 13 років.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Монотерапія	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 50-100 мг кожні 1 або 2 тижні до отримання оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
Додаткова терапія з вальпроатом натрію (інгібітором 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 (прийом по 25 мг через день)	25 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 25-50 мг кожні 1-2 тижні до отримання оптимальної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату, але 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 (1 прийом)	100 мг/добу (2 прийоми)	200–400 мг/добу (за 2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 100 мг кожні 1–2 тижні до отримання 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 (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100–200 мг/добу (за 1–2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 50–100 мг кожні 1–2 тижні до отримання 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 призначати схему лікування, рекомендовану для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.			

Таблиця 3.

Рекомендована схема лікування епілепсії для дітей віком від 2 до 12 років

(загальна добова доза в мг/кг маси тіла/добу)**.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Монотерапія типових абсансів	0,3 мг/кг/добу (1–2 прийоми на добу)	0,6 мг/кг/добу (1–2 прийоми на добу)	1–15 мг/кг/добу (за 1–2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні 1–2 тижні до отримання оптимальної відповіді, максимум — 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* (1 прийом на добу)	0,3 мг/кг/добу (1 прийом на добу)	1–5 мг/кг/добу (за 1–2 прийоми на добу). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 0,3 мг/кг/добу кожні 1–2 тижні до отримання оптимальної відповіді, максимум — 200 мг/добу
Додаткова терапія без застосування вальпроату, але 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, – фенobarбіталу, – примідону, – рифампіцину, – лопінавіру/ритонавіру	0,6 мг/кг/добу (2 прийоми)	1,2 мг/кг/добу (2 прийоми)	5–15 мг/кг/добу (за 1–2 прийоми) Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні 1–2 тижні до отримання оптимальної відповіді, максимум — 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 (1–2 прийоми)	0,6 мг/кг/добу (1–2 прийоми)	1–10 мг/кг/добу (за 1–2 прийоми). Для досягнення підтримуючої дози слід збільшувати дозу максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні 1–2 тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимум — 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 призначати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.			

* Якщо розрахована доза менше 1 мг, приймати Епілептал® не рекомендується.

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

Щоб забезпечити підтримання терапевтичної дози, потрібно контролювати масу тіла дитини та змінювати дозу в разі зміни маси тіла. Цілком імовірно, що пацієнти віком від 2 до 6 років потребують підтримуючої дози, яка наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

Якщо епілептичний контроль досягається за допомогою додаткової терапії, застосування супутніх ПЕП можна припинити та продовжити монотерапію Епілепталом®.

Слід мати на увазі, що, враховуючи відсутність таблеток Епілепталу® у дозі 2 мг, правильно розпочати лікування для дітей з масою тіла менше 17 кг неможливо.

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 Епілептал® не рекомендується для застосування дітям віком до 2 років. Якщо на підставі клінічної потреби прийнято рішення про терапію Епілепталом®, див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Біполярні розлади.

Дорослі (віком від 18 років).

Рекомендоване збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих (віком від 18 років) наведені в таблицях нижче.

Слід дотримуватися наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої стабілізаційної дози впродовж 6 тижнів (див. таблицю 4), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів може бути припинений у разі клінічної доцільності (див. таблицю 5).

Через ризик виникнення висипів початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 4.

Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози при лікуванні дорослих (віком від 18 років) з біполярними

розладами.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 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 (1 прийом)	50 мг/добу (1-2 прийоми)	100 мг/добу (1-2 прийоми)	200 мг/добу звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (1-2 прийоми) У клінічних дослідженнях застосовувалися дози в діапазоні 100-400 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	12,5 мг/добу (по 25 мг через добу)	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1-2 прийоми)	100 мг/добу — звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (1-2 прийоми). Можна застосовувати максимальну добову дозу 200 мг залежно від клінічної відповіді
Додаткова терапія без застосування вальпроату, але 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 (1 прийом)	100 мг/добу (2 прийоми)	200 мг/добу (2 прийоми)	300 мг/добу на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на 7-й тиждень для досягнення оптимальної відповіді (за 2 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 нарощування дози, яка рекомендується для супутнього застосування вальпроату.				

* Цільова стабілізаційна доза може бути змінена залежно від клінічної відповіді.

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози застосування інших психотропних препаратів може бути припинено згідно з наведеною нижче схемою (див. таблицю 5).

Таблиця 5.

Дорослі (віком від 18 років): підтримуюча стабілізаційна доза при біполярних розладах після припинення застосування супутніх лікарських засобів.

Режим лікування	Поточна стабілізаційна доза ламотриджину (до припинення прийому)	1-й тиждень (починається з припинення прийому)	2-й тиждень	3-й тиждень і далі*
Припинення прийому вальпроату (інгібітора 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 100 мг/тиждень	100 мг/добу	200 мг/добу	Підтримувати дозу 200 мг/добу (розподілену на 2 прийоми)	
	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу	Підтримувати 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, – фенobarбіталу, – 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	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (діапазон доз 100–400 мг)			
Пацієнтам, які застосовують лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати режим лікування, при якому зберігається існуюча доза Епілепталу® і її корекція проводиться на основі клінічного стану.				

* Дозу можна збільшити при необхідності до 400 мг/добу.

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів із біполярними розладами при додатковому призначенні інших препаратів.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає, але, базуючись на даних щодо взаємодії лікарських засобів, можна рекомендувати нижченаведену схему (див. таблицю 6).

Таблиця 6.

Дорослі (віком від 18 років): зміна добового дозування ламотриджину для пацієнтів із біполярними розладами при додатковому призначенні інших препаратів.

Режим лікування	Поточна стабілізаційна доза (до додаткового призначення)	1-й тиждень (починається з додаткового призначення)	2-й тиждень	3-й тиждень і далі
Додаткове призначення вальпроату (інгібітора 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 цю 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	Підтримувати дозу, досягнуту після режиму підвищення дози (200 мг/добу) (діапазон доз 100–400 мг/добу)			
Пацієнтам, які застосовують лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати режим лікування, який рекомендується для супутнього застосування вальпроату.				

Припинення прийому ламотриджину пацієнтами з біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень, не відзначалось підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату порівняно з плацебо. Тому припиняти застосування препарату можна одразу без поступового зменшення дози.

Діти (віком до 18 років).

Епілептал® не призначений для лікування біполярних розладів у дітей (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 з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які застосовують гормональні контрацептиви.

Застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрель (30 мкг / 150 мкг) підвищує кліренс ламотриджину приблизно вдвічі, що призводить до зниження рівня ламотриджину. Після титрування можуть бути потрібні більш високі підтримуючі дози ламотриджину (майже вдвічі більші) для досягнення максимальної терапевтичної відповіді. Протягом тижня, коли етинілестрадіол/левоноргестрель не приймали, спостерігалось двократне підвищення рівня ламотриджину. Не виключені дозозалежні побічні реакції. Тому слід розглянути питання про застосування контрацепції, що не передбачає перерви у прийомі, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

початок курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже застосовують підтримуючі дози ламотриджину і не застосовують індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде збільшити у 2 рази (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується, щоб від початку лікування гормональними контрацептивами доза ламотриджину збільшувалась від 50 до 100 мг/добу щотижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не має перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідним.

Вимірюючи концентрацію ламотриджину в сироватці до і після початку застосування гормональних контрацептивів, можна отримати підтвердження, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У разі потреби дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають один тиждень перерви у застосуванні 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. Потрібно розглянути можливість застосування контрацептивних препаратів, що не передбачають тиждень перерви у прийомі, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або

негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже застосовують підтримуючі дози ламотриджину і не застосовують індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50 % (див. розділи «Особливості застосування» і «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг щотижня (не більше 25 % загальної добової дози за тиждень) впродовж 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде призначено інакше.

Вимірюючи концентрацію ламотриджину в сироватці крові до і після початку застосування гормональних контрацептивів, можна отримати підтвердження, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У жінок, які бажають припинити прийом гормональних контрацептивів, що передбачають один тиждень перерви у застосуванні 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 остаточного припинення прийому контрацептиву не слід збирати протягом першого тижня після припинення прийому.

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

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

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.

Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром.

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

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючу дозу ламотриджину і 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.

Щоб визначити необхідність коригування дози ламотриджину, слід проводити контроль рівня ламотриджину в плазмі крові до та протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування атазанавіру/ритонавіру (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 поточної терапії лопінавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації, в разі додаткового призначення лопінавіру/ритонавіру може бути потрібне збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення застосування лопінавіру/ритонавіру — її зменшення. Щоб визначити необхідність коригування дози ламотриджину, слід проводити контроль рівня ламотриджину в плазмі до і протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування лопінавіру/ритонавіру (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Хворі літнього віку (віком від 65 років).

Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів віком до 65 років (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функцій печінки.

Початкову дозу, титрувальну дозу та підтримуючу дозу необхідно зменшити загалом на 50 % для пацієнтів із помірним (ступінь В за шкалою Чайльда — П'ю) та на 75 % — для пацієнтів з тяжким (ступінь С за шкалою Чайльда — П'ю) порушенням функцій печінки. Титрувальна доза та підтримуюча доза коригуються згідно з клінічним ефектом (див. розділ «Фармакокінетика»).

Порушення функцій нирок.

При призначенні хворим препарату із нирковою недостатністю слід дотримуватися обережності. При лікуванні хворих із термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування, при лікуванні хворих зі значним порушенням функцій нирок слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетика»).

Діти.

Застосування ламотриджину як монотерапії для дітей віком до 2 років або додаткової терапії для дітей віком до 1 місяця не вивчалось. Ефективність та безпека застосування ламотриджину як додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлені. Тому препарат не рекомендується призначати дітям цієї вікової категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям (віком до 18 років) із біполярними розладами, через те що ефективність такого застосування 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 у пацієнтів із передозуванням спостерігали подовження інтервалу QRS на електрокардіограмі (затримка внутрішньощуночкової провідності). Розширення комплексу QRS до більше ніж 100 мс може бути пов'язане з більш тяжкою токсичністю.

Лікування

У випадку передозування пацієнт має бути госпіталізований для проведення відповідної підтримуючої терапії. Терапія повинна бути направлена на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це потрібно. Додаткове лікування призначається за клінічними показаннями, з урахуванням потенційного впливу на серцеву провідність (див. розділ «Особливості застосування»). У разі кардіотоксичності, яка недостатньо реагує на бікарбонат натрію, можна розглянути застосування внутрішньовенної ліпідної терапії. Немає досвіду застосування гемодіалізу як терапії при передозуванні. У 6 добровольців із нирковою недостатністю 20 % ламотриджину було виведено з організму під час 4-годинного сеансу гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Побічні реакції.

Побічні реакції при застосуванні ламотриджину при лікуванні епілепсії та біполярних розладів засновані на даних, отриманих з контрольованих клінічних досліджень та іншого клінічного досвіду і зазначені в таблиці 7 нижче. Частотні категорії отримані з контрольованих клінічних досліджень (монотерапії епілепсії[†] і біполярного розладу[§]). Там, де частотні категорії відрізняються за клінічними даними випробувань при епілепсії і біполярному розладі, зазначається найнижча частота. Однак там, де немає контрольованих даних клінічних випробувань, категорії частот були отримані від іншого клінічного досвіду.

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використовувалася така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Таблиця 7.

Системи органів	Побічні реакції	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Гематологічні відхилення ¹ (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування») Лімфаденопатія ¹ , псевдолімфома шкіри	Дуже рідко Невідомо
Порушення з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості ² Гіпогаммаглобулінемія	Дуже рідко Невідомо

Психічні порушення	Агресивність, дратівливість Тики (моторні та/або фонетичні), галюцинації та сплутаність свідомості Нічні кошмари	Часто Дуже рідко Невідомо
Порушення з боку нервової системи	Головний біль [§] Сонливість ^{†§} , безсоння [†] , запаморочення ^{†§} , тремор [†] , тривожний стан [§] Атаксія [†] Ністагм [†] , асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування») Порушення рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона ³ , екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз [†] , підвищення частоти нападів	Дуже часто Часто Нечасто Рідко Дуже рідко
Порушення з боку органів зору	Диплопія [†] , нечіткість зору [†] Кон'юнктивіти	Нечасто Рідко
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота [†] , блювання [†] , діарея [†] , сухість у роті [§]	Часто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки ⁴ , печінкова недостатність	Дуже рідко
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірний висип ^{5§†} Алопеція, реакція фоточутливості Синдром Стівенса — Джонсона [§] Токсичний епідермальний некроліз, DRESS-синдром ²	Дуже часто Нечасто Рідко Дуже рідко
Порушення з боку нирок та системи сечовиділення	Тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром тубулоінтерстиціального нефриту з увеїтом	Невідомо
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Артралгія [§] Вовчакоподібні реакції	Часто Дуже рідко
Загальні порушення та порушення у місті введення	Стомлюваність [†] , біль [§] , біль у спині [§]	Часто

Опис окремих побічних реакцій.

¹ Гематологічні відхилення та збільшення лімфатичних вузлів можуть бути пов'язані або не пов'язані з медикаментозною реакцією з еозинофілією та системними проявами (DRESS-синдром) / синдромом гіперчутливості (див. «Особливості застосування» та Порушення з боку імунної системи).

² Про шкірний висип також повідомлялося як про частину синдрому, відомого як DRESS, пов'язаного з системними проявами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, гематологічні відхилення, порушення функції печінки та нирок. Синдром може бути різного ступеня тяжкості та може, рідко, призводити до розвитку ДВЗ-синдрому (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання) і поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні прояви підвищеної чутливості (наприклад, гарячка, збільшення лімфатичних вузлів) можуть бути в наявності навіть до появи висипки. Якщо такі ознаки та

симптоми присутні, пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, а прийом Епілепталу® необхідно припинити, якщо альтернативна етіологія не може бути встановлена.

³ Ці ефекти були зареєстровані в ході іншого клінічного досвіду.

Були повідомлення, що ламотриджин може погіршити симптоми паркінсонізму у пацієнтів з уже існуючою хворобою Паркінсона, а також окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у пацієнтів без цієї патології.

⁴ Печінкова дисфункція зазвичай спостерігається у зв'язку з реакціями гіперчутливості, але окремі випадки були зареєстровані без явних ознак підвищеної чутливості.

⁵ У клінічних дослідженнях у дорослих шкірний висип спостерігався у 8–12 % пацієнтів, які приймали ламотриджин і у 5–6 % пацієнтів, які приймали плацебо. Шкірні висипи призвели до припинення застосування препарату у 2 % хворих. Шкірний висип, як правило, мав макуло-папульозний характер, з'являвся протягом восьми тижнів після початку лікування і регресував при припиненні застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялося про виникнення тяжких життєво небезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та медикаментозну реакцію з еозинофілією і системними проявами (DRESS-синдром). Хоча більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких із них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

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»).

Були повідомлення про зменшення мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз і переломи у пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії ламотриджином. Механізм, за допомогою якого ламотриджин впливає на кістковий метаболізм, не ідентифікований.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має велике 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>.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати препарат після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання. Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері. По 3 блістери у пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 04080, м. Київ, вул. Кирилівська, 74.