

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМАЛ®

(LAMAL®)

Склад:

діюча речовина: lamotrigine;

1 таблетка містить ламотриджину 25 мг або 50 мг, або 100 мг, або 200 мг;

допоміжні речовини: гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, кальцію карбонат, натрію крохмальгліколят (тип А), кремнію діоксид колоїдний безводний, алюмінію-магнію силікат, магнію стеарат, сахарин натрію, повідон, целюлоза мікрокристалічна, ароматизатор чорносмородиновий 501017 AP0551 (мальтодекстрин, ароматичні добавки, гліцерол триацетат (E 1518), триетилцитрат (E 1505), карамель сульфату аміаку (E 150D).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки 25 мг: білого кольору круглі двоопуклі таблетки;

таблетки 50 мг або 100 мг, або 200 мг: білого кольору круглі двоопуклі таблетки з рискою з одного боку.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Інші протиепілептичні засоби. Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин – протисудомний засіб, механізм дії якого пов'язаний із блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичної мембрани. Це спричиняє зменшення виділення у синаптичну щілину медіаторів, насамперед глутамату – амінокислоти, що відіграє важливу роль при виникненні епілептичного нападу.

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові $C_{\max}$ досягається через 2–3 години. Час досягнення $C_{\max}$ незначно подовжується після вживання їжі, але ступінь абсорбції при цьому не змінюється.

Ламотриджин метаболізується у печінці шляхом глюкурування. Період напіввиведення значно залежить від супутніх препаратів. Менше 10 % ламотриджину виділяється із сечею, не засвоївшись організмом. Майже 2 % виділяється з фекаліями. Період напіввиведення ламотриджину в середньому становить 24–35 годин.

Проникає у грудне молоко у концентраціях, що становлять 40–60 % від такої у плазмі крові.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія:

– *дорослі та підлітки віком від 13 років*: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто. Ламал[®] 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 епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто.

Монотерапія типових малих епілептичних нападів.

Біполярні розлади у дорослих.

Для запобігання випадкам емоційних порушень, переважно для запобігання депресивним епізодам у хворих на біполярні розлади I типу.

Ламал[®] не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до ламотриджину або до будь-якої з допоміжних речовин препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридиндифосфоглюкуронілтрансфераза – це фермент, який відповідає за

метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що застосування ламотриджину може зумовити виникнення клінічно значущої індукції або пригнічення мікосомальних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі препарату, також малоімовірна взаємодія між ламотриджином і препаратами, що метаболізуються ферментами цитохрому Р450. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має клінічних наслідків (див. таблицю 1).

Вплив інших препаратів на глюкуронізацію ламотриджину

Таблиця 1.

Лікарські засоби, які значно пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Лікарські засоби, які значно індукують глюкуронізацію ламотриджину	Лікарські засоби, які не пригнічують та не індукують глюкуронізацію ламотриджину
Вальпроат	Карбамазепін Фенітоїн Примідон Фенобарбітал Рифампіцин Лопінавір/ритонавір Атазанавір/ритонавір* Комбінація «етинілестрадіол/левонорге-стрел» **	Літій Бупропіон Оланзапін Окскарбазепін Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонісамід Арипіпразол Лакозамід Перампанел

*Див. розділ «Спосіб застосування та дози».

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

-

Взаємодія з протиепілептичними препаратами.

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує його середній період напіввиведення приблизно у 2 рази. Для пацієнтів, які застосовують ламотриджин та вальпроат одночасно, слід дотримуватися рекомендацій щодо правильного дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти, пригнічують метаболізм глюкуронізації ламотриджину та прискорюють метаболізм ламотриджину. Тому для пацієнтів, які застосовують ці препарати разом з ламотриджином, слід дотримуватися рекомендації по правильному дозуванню (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи (ЦНС), що включали запаморочення, атаксію, диплопію, нечіткість 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 у здорових дорослих добровольців, але зменшення дози не вивчали. Є літературні повідомлення про зниження рівня ламотриджину при одночасному прийомі з окскарбазепіном.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях, які приймали 61 дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин зі свого боку не змінював метаболізм окскарбазепіну. Отже, рекомендацій для додаткової терапії ламотриджином без вальпроату та без індукторів глюкуронідації ламотриджину повинні дотримуватися у пацієнтів, які отримують одночасну терапію окскарбазепіном (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин із/без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацетамом та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрації 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 у плазмі крові.

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

Одночасне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) не впливало на концентрацію ламотриджину у плазмі крові у плацебо-контрольованих клінічних дослідженнях з участю пацієнтів з парціальними припадками.

В об'єднаному аналізі даних трьох плацебо-контрольованих клінічних досліджень, в яких вивчали додаткове застосування перампанелу у пацієнтів з парціальними припадками і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, найбільш висока вивчена доза перампанелу (12 мг/добу) призводила до підвищення кліренсу ламотриджину менш ніж на 10 %. Цей вплив на метаболізм ламотриджину не вважається клінічно значущим.

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* показали, що ламотриджин

не витісняє інші протиепілептичні препарати з їхніх зв'язків із білками крові.

Взаємодія з іншими психотропними речовинами.

При одночасному застосуванні 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію 2 рази на добу протягом 6 днів 20 пацієнтам фармакокінетика літію не змінилась.

Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не мало статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину у дослідженні на 12 пацієнтах, лише призвело до слабого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

За даними досліджень здорових дорослих добровольців, 15 мг оланзапіну знижували площу під фармакокінетичною кривою «концентрація-час» (AUC) та $C_{\max}$ ламотриджину в середньому на 24 і 20 % відповідно. Такий виражений ефект у клінічній практиці відзначають рідко. Доза 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 з 14 добровольців зафіксовано виникнення сонливості порівняно з 1 із 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У клінічному дослідженні із залученням 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (100–400 мг на добу), дози арипіпразолу були збільшені з 10 до 30 мг на добу протягом 7 діб, їх призначали ще протягом 7 діб. Загалом спостерігалось зменшення $C_{\max}$ та AUC ламотриджину приблизно на 10 %. Не очікується, що ефект таких змін буде мати клінічні наслідки.

Експерименти *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину 2-N-глюкуроніду мінімально впливають амітриптилін, бупропіон, хлоназепам, флуоксетин, галоперидол або лоразепам. Результати досліджень *in vitro* також дозволяють припустити, що клозапін, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралін або 62-тразодон навряд чи можуть впливати на кліренс ламотриджину. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP 2D6. Результати *in vitro* експериментів також дають можливість стверджувати, що клозапін, фенелзин, рисперидон, сертралін і тразодон не впливають на кліренс ламотриджину.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

У процесі дослідження 16 жінок-добровольців, які приймали ламотриджин з комбінацією етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг, було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що зі свого боку спричинило зменшення AUC та $C_{\max}$ ламотриджину в середньому на 52 та 39 % відповідно. Концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала протягом тижневої перерви, досягаючи концентрації ближче до кінця тижневої перерви у середньому приблизно у 2 рази вищої, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділ «Особливості застосування»). Не рекомендується

коригування дози ламотриджину при одночасному застосуванні гормональних контрацептивів, але підтримуюча доза ламотриджину повинна бути збільшена або зменшена при початку або при припиненні застосування гормональних контрацептивів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

За даними досліджень у 16 жінок-добровольців, постійна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який входить до складу комбінованого перорального контрацептива. Спостерігалось постійне незначне збільшення виведення левоноргестрелу, що зі свого боку спричиняло зменшення AUC та $C_{\max}$ левоноргестрелу у середньому на 19 % та 12 % відповідно. Вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення гормональної активності яєчників у деяких жінок, хоча

результати вимірювання рівня прогестерону в сироватці крові виявили відсутність будь-яких гормональних симптомів овуляції у всіх 16 жінок.

Вплив змін рівнів фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові та незначного збільшення виведення левоноргестрелу на активність овуляції яєчників невідомий (див. розділ «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину в добовій дозі понад 300 мг не досліджували. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводили.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали ламотриджин одночасно з рифампіцином, 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.

За даними досліджень, проведених на здорових добровольцях, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижує 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.

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.

Дані вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) продемонстрували, що ламотриджин, але не N(2)-глюкуронід метаболіт, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є більш потужним інгібітором ОКТ 2, ніж циметидин, з IC_{50} показниками 53,8 μM та 186 μM відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічне значення цих даних ще не повністю встановлено, але все ще слід враховувати, коли пацієнт приймає препарати, які є субстратами ОКТ 2 (наприклад, метформін, габапентин, вареніклін).

Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

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

Особливості застосування.

Спеціальні застереження.

Шкірні висипання.

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання помірні і минають без лікування, однак повідомляли про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування препаратом. До них належать висипання, що потенційно загрожують життю, такі як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

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

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, 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 виникали висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний із застосуванням ламотриджину у високих початкових дозах та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.

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 препарату, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, якщо воно було припинено у зв'язку з появою 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 повідомляли, що шкірні висипання є частиною синдрому підвищеної чутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни показників крові і порушення функції печінки та асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром може мати різний ступінь тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки підвищеної чутливості (наприклад, гарячка та лімфоденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та при відсутності інших причин припинити прийом препарату.

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотний розвиток, але у деяких випадках може повертатися при повторному застосуванні ламотриджину. Повторне застосування 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.

Внаслідок наявності можливих перекресних реакцій при застосуванні ламотриджину необхідно виявляти особливу обережність пацієнтам із відомою підвищеною чутливістю до карбамазепіну і фенітоїну.

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 швидкому титруванні. Якщо у пацієнта з ознаками фоточутливості (наприклад, сильний сонячний опік) є підозра на фоточутливість, пов'язану із ламотриджином, слід розглянути можливість припинення лікування. Якщо продовження лікування ламотриджином 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).

Суїцидальний ризик.

У хворих на епілепсію можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу. Також існують докази того, що у хворих на епілепсію та з біполярними розладами підвищений суїцидальний ризик.

Від 25 до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну суїцидальну спробу та можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів і поведінки (суїцидальність) незалежно від того, чи застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема Ламал®.

При лікуванні пацієнтів із різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомляли про суїцидальні наміри та поведінку. За даними метааналізу рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм підвищення цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають

можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому пацієнтів необхідно ретельно контролювати з метою виявлення у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак необхідно звернутися за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі.

За пацієнтами, які лікуються ламотриджином 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 із суїцидальною поведінкою або намірами в анамнезі, у хворих молодого віку та у пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути підвищений ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати 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 з проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми тяжкі, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів.

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

За даними досліджень комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг збільшує виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що зі свого боку зменшує рівень ламотриджину. Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків необхідне підвищення (шляхом титрування) підтримуючої дози ламотриджину (у 2 рази). У жінок, які не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви. Тому жінки, які розпочинають або закінчують прийом пероральних контрацептивів, повинні постійно знаходитися під наглядом лікаря, 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.

У результаті клінічного дослідження щодо вивчення взаємодії, у якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелу та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку,

коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Не виключено, що у деяких пацієнтів, які одночасно приймають 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 ОКТ 2.

Ламотриджин є інгібітором ниркової канальцевої секреції через білки органічних катіонних транспортерів. Це може спричиняти збільшення плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищенаведеним шляхом. Тому застосування ламотриджину із субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад із дофетилідом, не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза.

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

Ниркова недостатність.

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

Пацієнти із порушеннями функції печінки.

При лікуванні препаратом Ламал® пацієнтам із порушеннями функції печінки необхідно дотримуватися обережності.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин.

Ламотриджин не призначають пацієнтам, які вже застосовують будь-який інший препарат, що містить ламотриджин.

ЕКГ синдрому Бругада.

Аритмогенна аномалія ST-T та типова картина ЕКГ синдрому Бругада відзначаються у пацієнтів, які застосовували ламотриджин. Слід з обережністю застосовувати ламотриджин пацієнтам із синдромом Бругада.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ).

У пацієнтів, які приймали ламотриджин, відмічали випадки ГЛГ (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується ознаками та симптомами, такими як гарячка, висипання, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, цитопенія, високий сироватковий феритин, гіпертригліцеридемія, порушення функції печінки та згортання крові. Симптоми ГЛГ виникали

зазвичай протягом 4 тижнів після початку лікування, а ГЛГ може бути небезпечною для життя.

Пацієнти повинні бути проінформовані про симптоми, пов'язані з ГЛГ; Слід порадити негайно звернутися до лікаря, якщо вони зазнають цих симптомів під час лікування ламотриджином. Пацієнтів, у яких розвинулися зазначені симптоми, необхідно ретельно обстежити щодо діагнозу ГЛГ. Прийом ламотриджину слід негайно припинити, якщо неможливо встановити альтернативну етіологію даних симптомів.

Розвиток дітей.

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

Епілесія.

Раптове припинення прийому ламотриджину, 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 ламотриджину слід зменшувати поступово, протягом 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 ламотриджином.

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 із погіршенням контролю за іншим типом нападів. Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування комбінацією з індукторами ферментів слабша, ніж на лікування комбінацією неіндукуючими ферментами протиепілептичних засобів. Причина цього невідома.

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

Біполярні розлади.

Діти та підлітки.

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

Фертильність.

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

Тератогенність.

Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази. Теоретично існує ризик вроджених вад плода, якщо жінка у період вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження ламотриджину на тваринах у дозах, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних препаратів у 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.

Ризик виникнення вроджених вад вищий при комбінованій протиепілептичній терапії порівняно з монотерапією, тому, де це можливо, слід застосовувати монотерапію.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Період вагітності.

Отримані постмаркетингові дані дослідження, у якому брали участь понад 8700 жінок, які застосовували ламотриджин як монотерапію у I триместрі вагітності. Загалом за цими даними не було наведено свідчень вагального збільшення ризику виникнення більшості вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомляли про збільшений ризик виникнення такої вродженої вади як ізольована розщелина у роті. Інші дані досі не можуть підтвердити це. У дослідженнях на тваринах виявлено токсичний вплив на внутрішньоутробний розвиток.

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

Ламотриджин має слабкий інгібіторний вплив на дигідрофолатредуктазу, тому теоретично може підвищити ризик порушення ембріонального розвитку шляхом зменшення рівня фолієвої кислоти. Тому слід зважити необхідність прийому фолієвої кислоти під час планування та у ранні строки вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину у період вагітності. Тому вагітним, які застосовують ламотриджин, слід призначити відповідне лікування. Додатково слід контролювати стан пацієнтів після пологів.

Період годування груддю.

Концентрація ламотриджину у плазмі крові немовляти може досягати до 50 % від концентрації матері.

Тому користь від годування груддю необхідно порівнювати з можливим ризиком виникнення побічних дій у дитини. Якщо жінка прийняла рішення про вигодовування дитини грудним

молоком під час лікування ламотриджином, необхідне проведення моніторингу дитини на виявлення небажаних явищ, таких як седація, висипання і недостатня прибавка маси тіла.

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 прийомі ламотриджину повідомляли про випадки запаморочення та диплопію, тому пацієнти повинні спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перед тим як керувати автомобілем або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на антиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем щодо особливостей керування автомобілем у цих випадках.

Спосіб застосування та дози.

Ламал[®], таблетки, ковтати цілими, не розжовувавши і не розламуючи.

Якщо доза ламотриджину (наприклад, у дітей або у дорослих пацієнтів із порушеннями функції печінки) не відповідає дозі цілої таблетки, то необхідно призначити найменшу дозу, яка відповідає цілій таблетці.

Епілепсія.

При монотерапії.

Дорослі та діти віком від 13 років (див. таблицю 2).

Початкова доза препарату Ламал[®] становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім препарат приймають у дозі 50 мг на добу протягом наступних 2 тижнів, у подальшому дозу підвищувати на 50–100 мг кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100–200 мг на добу за 1–2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися підвищення дози до 500 мг на добу.

Діти віком від 2 до 12 років (див. таблицю 3).

Початкова доза препарату Ламал[®] для лікування типових малих епілептичних нападів становить 0,3 мг/кг/маси тіла на добу за 1–2 прийоми на добу протягом 2 тижнів, потім приймати 0,6 мг/кг/маси тіла на добу за 1–2 прийоми на добу протягом наступних 2 тижнів. У подальшому дозу слід підвищувати на 0,6 мг/кг кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1–15 мг/кг/добу за 1–2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися більша доза. Максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.

Через ризик виникнення висипань не слід перевищувати початкову дозу і прискорювати темп її підвищення.

При комбінованій терапії.

Дорослі та діти віком від 13 років (див. таблицю 2).

Для пацієнтів, які приймають вальпроат (у тому числі у комбінації з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза препарату Ламал® становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг кожен день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу слід збільшувати (максимально на 25-50 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу за 1-2 прийоми.

Для пацієнтів, які приймають інші протиепілептичні препарати або інші препарати, індуктори глюкуронізації ламотриджину у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), початкова доза препарату Ламал® становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 100 мг на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів. Потім дозу необхідно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 200-400 мг на добу за 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути необхідним підвищення дози до 700 мг на добу.

Для пацієнтів, які приймають інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза препарату Ламал® становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 50 мг 1 раз на добу протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 50-100 мг на добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 100-200 мг на добу за 1-2 прийоми.

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

Таблиця 2.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Монотерапія	25 мг/добу (1 прийом)	50 м/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні. Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.

Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незважаючи на інші супутні препарати		12,5 мг/добу прийом по 25 мг через добу	25 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 25-50 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія без вальпроату натрію	Цю схему лікування слід застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном - рифампіцину, - лопінавіру/ ритонавіру або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг/добу (1 прийом)	100 мг/добу (2 прийоми)	200-400 мг/добу (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 100 мг кожні 1-2 тижні. Деяким пацієнтам була потрібна доза 700 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
	Цю схему лікування слід застосовувати щодо інших препаратів, які суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні

Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати, взаємодія яких з ламотриджином невідома, рекомендується використовувати таку схему лікування, як і для пацієнтів, які застосовують ламотриджин з вальпроатом.

У зв'язку з ризиком виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого збільшення дози не можна перевищувати.

Діти віком від 2 до 12 років (див. таблицю 3).

Дітям, які отримують вальпроат натрію у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них, початкова доза препарату Ламал® становить 0,15 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом 2 тижнів, потім – 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу необхідно збільшувати (максимально на 0,3 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Підтримуюча доза становить 1-5 мг/кг маси тіла за 1-2 прийоми (максимальна – 200 мг на добу).

Для дітей, які приймають інші протиепілептичні препарати або інші препарати, індуктори глюкуронізації ламотриджину у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), початкова доза препарату Ламал® становить 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу слід збільшувати (максимально на 1,2 мг/кг маси тіла) кожні 1-2

тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Середня підтримуюча доза становить 5-15 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми (максимально 400 мг на добу).

Для дітей, які приймають інші препарати, що суттєво не впливають на індукцію або інгібування глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза препарату Ламал[®] становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за

1-2 прийоми протягом 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 0,6 мг/кг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг на добу за 1-2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг на добу.

Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

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

(загальна добова доза у мг на кг маси тіла на добу)

Таблиця 3.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Монотерапія типових малих епілептичних нападів	0,3 мг/кг (1-2 прийоми)	0,6 мг/кг (1-2 прийоми)	1-15 мг/кг (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незважаючи на інші супутні препарати	0,15 мг/кг* (1 прийом)	0,3 мг/кг (1 прийом)	1-5 мг/кг (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,3 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу

Комбінована терапія без вальпроату натрію	Цю схему лікування слід застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном - рифампіцину, - лопінавіру/ ритонавіру або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	0,6 мг/кг (2 прийоми)	1,2 мг/кг (2 прийоми)	5–15 мг/кг (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 1,2 мг/кг кожні 1–2 тижні, максимум – 400 мг/добу
	Цю схему лікування слід застосовувати щодо інших препаратів, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг (1–2 прийоми)	0,6 мг/кг (1–2 прийоми)	1–10 мг/кг (за 1–2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,6 мг/кг кожні 1–2 тижні, максимум – 200 мг/добу

**При необхідності прийому розрахованої дози від 1 до 2 мг дозволяється прийом 2 мг препарату Ламал® через день впродовж перших двох тижнів. Якщо підрахована доза менше 1 мг, приймати Ламал® не рекомендується.*

Дітям, які приймають протиепілептичні препарати, взаємодія яких із ламотриджином невідома, рекомендується застосовувати таку саму схему лікування, як і для пацієнтів, котрі приймають ламотриджин із вальпроатом.

Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати.

Слід мати на увазі, що в разі відсутності таблеток препарату Ламал® у дозі 2 мг правильно розпочати лікування дітям з масою тіла менше 17 кг неможливо.

Діти віком до 2 років.

Достатня інформація щодо застосування препарату Ламал® для лікування дітей віком до 2 років відсутня, тому препарат не рекомендується застосовувати у цій віковій категорії.

Загальні рекомендації для лікування епілепсії.

При припиненні застосування супутніх протиепілептичних препаратів для досягнення монотерапії ламотриджином або при додатковому призначенні інших протиепілептичних препаратів при лікуванні ламотриджином слід зважити на можливий вплив на фармакокінетику ламотриджину.

Біполярні розлади.

Дорослі.

Через ризик виникнення висипань не слід перевищувати початкову дозу та темп подальшого підвищення дози.

Ламал® рекомендується застосовувати пацієнтам із біполярними розладами з підвищеним ризиком депресивних епізодів у майбутньому.

Слід дотримуватися наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої дози протягом 6 тижнів (див. таблицю 4), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів можна відмінити, враховуючи клінічну доцільність (див. таблицю 5).

Слід розглянути необхідність додаткової терапії з метою попередження маніакальних епізодів, оскільки ефективність застосування препарату при маніакальному синдромі точно не встановлена.

Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої добової дози при лікуванні дорослих із біполярними розладами

Таблиця 4.

Режим лікування	1-2-й тиждень	3-4-й тиждень	5-й тиждень	Підтримуюча доза* (6-й тиждень)
а) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, із вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми), максимальна добова доза – 200 мг
б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати з: – фенітоїном, – карбамазепіном, – фенobarбіталом, – примідоном – рифампіцину, – лопінавіру/ ритонавіру або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (2 прийоми)	200 мг (2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на 7-й тиждень (2 прийоми)

в) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не пригнічують або індують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	200 мг (від 100 до 400 мг) (1 раз на добу або за 2 прийоми)
--	--------------------------	---	--	---

* Підтримуюча доза може бути змінена залежно від клінічної відповіді.

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему підвищення дози, яка рекомендується для супутнього застосування вальпроату.

а) Додаткова терапія інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроатом.

Початкова доза для пацієнтів, які приймають як супутню терапію інгібітор глюкуронізації, наприклад вальпроат, становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім 25 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу необхідно збільшити до 50 мг на добу (за 1-2 прийоми) на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 100 мг на добу (за 1-2 прийоми). Однак дозу можна збільшити до максимальної 200 мг на добу залежно від клінічної відповіді.

б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.

Початкова доза становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 100 мг на добу (за 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу слід збільшити до 200 мг на добу (за 2 прийоми) на 5-й тиждень. Дозу можна збільшити до 300 мг на добу на 6-й тиждень, однак звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 400 мг на добу (за 2 прийоми), що може бути призначена із 7-го тижня.

в) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початкова доза становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу (за 1-2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу слід збільшити до 100 мг на добу на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 200 мг на добу (за 1-2 прийоми). Однак під час клінічних досліджень застосовували дози у межах 100-400 мг.

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

Підтримуюча стабілізаційна доза при біполярних розладах із подальшим припиненням прийому супутніх психотропних або протиепілептичних засобів

Таблиця 5.

Режим лікування	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня*
а) З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату	Подвоїти стабілізаційну дозу, не перевищуючи 100 мг/тиждень, наприклад стабілізаційну дозу 100 мг на добу збільшити протягом 1-го тижня до 200 мг/добу	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу (за 2 прийоми)	
б) З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від початкової дози. Цю схему лікування слід застосовувати з: – фенітоїном, – карбамазепіном, – фенobarбіталом, – примідоном – рифампіцину, – лопінавіру/ ритонавіру або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	400 мг/добу	300 мг/добу	200 мг/добу
	300 мг/добу	225 мг/добу	150 мг/добу
	200 мг/добу	150 мг/добу	100 мг/добу
в) З подальшим припиненням прийому інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (100–400 мг)		

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

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим терапії, при якому зберігається існуюча доза препарату Ламал® і його корекція проводиться на основі клінічного стану.

а) З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату.

Стабілізаційну дозу ламотриджину необхідно подвоїти і зберігати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.

б) З подальшим припиненням прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від початкової підтримуючої дози. Цю схему лікування слід застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенobarбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.

Дозу ламотриджину необхідно поступово зменшити протягом 3 тижнів після припинення прийому препаратів, що індукують глюкуронізацію.

в) З подальшим припиненням прийому інших препаратів, що суттєво не пригнічують або не індукують глюкуронізацію ламотриджину.

Необхідно зберігати рівень дози, досягнутої після режиму її підвищення.

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).

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

Таблиця 6.

Режим лікування	Стабілізаційна доза ламотриджину (мг/добу)	1-й тиждень (мг/добу)	2-й тиждень (мг/добу)	з 3-го тижня (мг/добу)
Додаткове призначення інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату, залежно від початкової дози ламотриджину	200	100	Підтримувати цю дозу (100)	
	300	150	Підтримувати цю дозу (150)	
	400	200	Підтримувати цю дозу (200)	
Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину хворим, які не приймають вальпроат, та залежно від початкової дози ламотриджину. Цю схему лікування слід застосовувати з: – фенітоїном, – карбамазепіном, – фенobarбіталом, – примідоном, – рифампіцину, – лопінавіру/ ритонавіру або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	200	200	300	400
	150	150	225	300
	100	100	150	200

Додаткове призначення інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індуюють глюкуронізацію ламотриджину	Підтримувати дозу, досягнуту після режиму підвищення дози (200) (100–400)
--	--

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, який рекомендується для супутнього застосування вальпроату.

Припинення прийому ламотриджину пацієнтам із біполярними розладами.

Не відзначалося підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату порівняно з плацебо. Тому припиняти прийом препарату можна одразу без поступового зменшення дози.

Діти та підлітки.

Ламал® не призначений для лікування біполярних розладів у дітей та підлітків (див. розділ «Особливості застосування»). Вивчення безпеки та ефективності застосування ламотриджину для лікування біполярних розладів у цій віковій групі не проводили. Відповідно, неможливо надати рекомендації щодо дозування препарату.

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

а) Початок лікування ламотриджином пацієнтів, які вже приймають гормональні контрацептиви.

Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, немає необхідності вносити корективи до схеми збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів. Дозу збільшувати за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додавати при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (див. таблиці 2 та 4).

б) Початок курсу лікування гормональними контрацептивами пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде збільшити у 2 рази. Рекомендується від початку лікування гормональними контрацептивами дозу ламотриджину збільшувати від 50 до 100 мг на добу кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідним.

в) Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами пацієнтів, які приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків необхідно зменшити до 50 %.

Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг на добу кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за 1 тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інакше.

Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром.

Хоча застосування атазанавіру/ритонавіру зменшує концентрацію ламотриджину у плазмі крові, змінювати рекомендовані схеми збільшення дозування ламотриджину не потрібно, базуючись на застосуванні атазанавіру/ритонавіру. Збільшення дози препарату повинно базуватися на рекомендаціях залежно від схем застосування препарату Ламал®: або Ламал® додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або – до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або Ламал® додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.

У пацієнтів, які вже застосовують підтримуючі дози ламотриджину та не застосовують індуктори глюкуронізації, дозу ламотриджину можна збільшувати, якщо додається лікування атазанавіром/ритонавіром, або зменшувати, якщо лікування атазанавіром/ритонавіром припиняється.

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).

Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів середнього віку.

Печінкова недостатність.

Початкову дозу, збільшення дози та підтримуючу дозу необхідно зменшити загалом на 50 % у пацієнтів з помірною (шкала Чайлда-П'ю, ступінь В) та на 75 % – з тяжкою (шкала Чайлда-П'ю, ступінь С) печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримуючу дозу коригувати згідно з клінічним ефектом.

Ниркова недостатність.

При призначенні препарату пацієнтам із нирковою недостатністю слід дотримуватися обережності. При лікуванні пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування. При лікуванні хворих зі значною нирковою недостатністю слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Повторний початок лікування.

Коли пацієнту, який припинив лікування, слід призначати повторне лікування, потрібно чітко встановити необхідність збільшення підтримуючої дози, тому що існує ризик виникнення висипань через високу початкову дозу та перевищення рекомендованої схеми підвищення дози ламотриджину. 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 період напіввиведення у 5 разів, дозу ламотриджину слід збільшувати 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.

Діти.

Дія ламотриджину як монотерапії для лікування дітей віком до 2 років або додаткової терапії для лікування дітей віком до 1 місяця не вивчали. 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 цієї вікової категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям із біполярним розладом (див. розділи «Протипоказання» та «Особливості застосування»). Ефективність і безпеку застосування ламотриджину для лікування пацієнтів з біполярним розладом цієї вікової групи не вивчали, тому рекомендацій щодо режиму дозування немає.

Передозування.

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 повідомляли про розширення комплексу QRS на електрокардіограмі (порушення внутрішньошлуночкового проведення).

У разі передозування пацієнта необхідно госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Побічні ефекти можна розділити на 2 групи – специфічні для епілепсії та біполярних розладів. Однак для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату слід брати до уваги обидва. Для оцінки частоти розвитку побічних реакцій слід використовувати таку класифікацію:

дуже часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), рідко (>1/10000,

<1/1000), дуже рідко (<1/10000), частота невідома (неможливо оцінити на підставі наявних даних).

Епілесія

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже часто – шкірні висипання; нечасто – реакції фоточутливості; рідко – мультиформна ексудативна еритема (у тому числі синдром Стівенса–Джонсона); дуже рідко – токсичний епідермальний некроліз.

При проведенні подвійних сліпих клінічних досліджень у дорослих комбінованого лікування ламотриджином шкірні висипання спостерігалися у 10 % пацієнтів, які приймали ламотриджин, та у 5 % пацієнтів, котрі приймали плацебо. Висипання були причиною припинення прийому препарату у 2 % пацієнтів. Шкірні висипання мали макулопапульозний характер, частіше виникали протягом 8 тижнів від початку лікування та зникали після припинення прийому ламотриджину.

Зрідка повідомляли про виникнення тяжких життєвонебезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса–Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких з них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального наслідку.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.

Також повідомляли, що шкірні висипання є частиною синдрому підвищеної чутливості, який супроводжується різними системними симптомами (див. «Імунна система»).

З боку крові і лімфатичної системи: дуже рідко – гематологічні відхилення (у тому числі нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія та агранулоцитоз), лімфаденопатія, гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз.

Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із синдромом підвищеної чутливості.

З боку імунної системи: дуже рідко – синдром підвищеної чутливості, включаючи такі симптоми як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганна недостатність; частота невідома – гіпогаммаглобулінемія.

Також повідомлялося про висипання як частину синдрому підвищеної чутливості, який супроводжувався різними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки підвищеної чутливості (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 застосування препарату.

З боку психіки: часто – агресивність, дратівливість, тривожність; дуже рідко – тик, галюцинації

та сплутаність свідомості.

За іншими клінічними даними: дуже рідко – нічні марення.

З боку нервової системи: під час монотерапії (за даними клінічних досліджень) дуже часто – головний біль; часто – сонливість, безсоння, запаморочення, тремор; нечасто – атаксія; рідко – ністагм.

За іншими клінічними даними: дуже часто – сонливість, атаксія, головний біль, запаморочення; часто – ністагм, тремор, безсоння; рідко – асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко – тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз, збільшення частоти нападів.

Описано, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму у пацієнтів, які мають цю хворобу. Є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у хворих на цю патологію.

З боку органів зору: за даними клінічних досліджень (монотерапія ламотриджином) нечасто – диплопія, пелена перед очима.

За іншими клінічними даними: дуже часто – диплопія, пелена перед очима; рідко – кон'юнктивіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: при монотерапії (за даними клінічних досліджень) часто – нудота, блювання та діарея.

За іншими клінічними даними: дуже часто: нудота, блювання; часто: діарея.

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.

Порушення функції печінки зазвичай виникає у зв'язку з реакціями підвищеної чутливості, але існують окремі випадки без видимих ознак підвищеної чутливості.

З боку опорно-рухової системи та сполучних тканин: дуже рідко – вовчакоподібні реакції.

З боку нирок та системи сечовиділення: дуже рідко – тубулоінтерстиціальний нефрит (може виникати спільно з увеїтом).

Загальні розлади: часто – підвищена стомлюваність.

Інші: раптова відміна препарату Ламал[®], як і інших протиепілептичних препаратів, може спровокувати почастищення судомних нападів, пов'язаних із розвитком синдрому відміни. Встановлено, що при недостатній ефективності препарату, у тому числі при епілептичному статусі, може відзначатися рабдоміоліз, поліорганна дисфункція, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, іноді з летальним наслідком.

Біполярні розлади.

З боку шкіри та підшкірних тканин: дуже часто – шкірні висипання; нечасто – реакції фоточутливості; рідко – мультиформна ексудативна еритема (у тому числі синдром

Стівенса-Джонсона).

За даними усіх клінічних досліджень (контрольованих і неконтрольованих), у хворих на біполярний розлад шкірні висипання спостерігалися у 12 % пацієнтів, які лікувалися ламотриджином. Тоді як у контрольованих дослідженнях шкірні висипання спостерігалися у 8 % хворих, які лікувалися ламотриджином, порівняно із 6 % хворих, які приймали плацебо.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто – сухість у роті.

З боку психіки: за іншими клінічними даними: дуже рідко – нічні марення.

З боку нервової системи: дуже часто – головний біль; часто – тривожне збудження, сонливість, запаморочення.

З боку опорно-рухової системи та сполучних тканин: часто – артралгія.

Загальні розлади: часто – біль, біль у спині.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °C.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

Таблетки 25 мг та 50 мг: по 10 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та полівінілхлоридної плівки; по 3 блістери (30 таблеток) у пачці з картону.

Таблетки 100 мг та 200 мг: по 15 таблеток у блістері з алюмінієвої фольги та полівінілхлоридної плівки; по 2 блістери (30 таблеток) у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

АЛКАЛОЇД АД Скоп'є.

ALKALOID AD Skopje.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Бульвар Олександра Македонського, 12, Скоп'є, 1000, Республіка Північна Македонія.

Boulevard Aleksandar Makedonski 12, Skopje, 1000, Republic of North Macedonia.