

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІКТАЛ

LAMICTAL

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

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

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, повідон K30, натрію крохмальгліколят (тип А), заліза оксид жовтий (Е 172), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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 становить 29 годин. Ламіктал 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 молодістю та літньою 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 не літнього 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 єдина доза у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічні порушення функцій нирок), 0,33 мл/хв/кг (період між гемодіалізом) 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 (хронічні порушення функцій нирок), 57,4 годин (період між гемодіалізом) та 13,0 годин (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 годинами у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) від присутньої у тілі кількості ламотриджину знижувалось впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози Ламікталу має базуватись 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 проводилось 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 мл/хв/кг, 0,24 мл/хв/кг та 0,10 мл/хв/кг у пацієнтів зі ступенем А, В та С (за класифікацією Чайльда-П'ю) порушення функцій печінки відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових із контрольної групи. Зазвичай початкова, підвищена та підтримуюча дози мають бути зменшені приблизно на 50 % у

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Дорослі та діти віком від 13 років.

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

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

Діти віком від 2 до 12 років.

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

Монотерапія типових абсансів.

Біполярний розлад.

Дорослі (віком від 18 років).

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

Ламіктал не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридин 5'-дифосфо (УДФ)-глюкуроніл трансфераза (УГТ) – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Таким чином, препарати, що індукують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (СYP3А4) сильної або помірної дії, які, як відомо, індукують УГТ, також можуть посилити метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення ферментів цитохрому Р450.

Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Ті препарати, які, як доведено, мають відповідний клінічний вплив на концентрацію ламотриджину, наведені в Таблиці 1. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських засобів представлені в розділі «Спосіб застосування та дози». Крім того, у цій таблиці перераховані ті препарати, які, як було показано, мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину. Як правило, не очікується, що сумісне застосування таких препаратів спричинить будь-який клінічний вплив. Однак слід застерегти пацієнтів з епілепсією, чий стан хвороби особливо чутливий до коливань концентрації ламотриджину.

Таблиця 1.

Вплив лікарських засобів на концентрацію ламотриджину

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

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

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

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

Деякі ПЕП (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують ферменти цитохрому P450, також індукують УГТ та внаслідок цього 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 з або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

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

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

На концентрацію ламотриджину в плазмі не впливало сумісне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами судом. У об'єднаному аналізі даних з трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень, що досліджували додатковий одночасний прийом перампанелю у пацієнтів з парціальними і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, найвища досліджена доза перампанелю (12 мг/добу) збільшила кліренс ламотриджину менш ніж на 10 %.

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

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

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

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

підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація-час» та $C_{\max}$ ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. 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 за участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом із ламотриджином у 12 із 14 добровольців повідомлялося про виникнення сонливості порівняно з 1 на 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У клінічному дослідженні із залученням 18 дорослих пацієнтів із біполярним розладом, які отримували ламотриджин (≥ 100 мг/добу), дози арипіпразолу були збільшені з 10 мг/добу до 30 мг/добу впродовж 7 днів та призначалися 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, хлоназепам, 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, фенелзін, рисперидон, серталін 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. За умови тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву), концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала, досягаючи концентрації, що була приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «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 контрацептиву. 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 та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на овуляторну активність яєчників невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні 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 дотримуватися 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 в 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 на здорових добровольцях, застосування парацетамолу у дозуванні 1 г (чотири рази на добу) зменшувало AUC та $C_{\min}$ ламотриджину в плазмі крові у середньому на 20 % та 25 % відповідно.

За даними із вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) було продемонстровано, що 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} показником 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

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання помірні і минають без

лікування, однак повідомлялось про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування Ламікталом. До них належали випадки виникнення висипань, що потенційно загрожували життю, зокрема синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна. У дорослих, які брали участь у дослідженнях із дотриманням сучасних рекомендацій з дозування Ламікталу, частота тяжких шкірних висипань становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса – Джонсона (1 на 1 000).

Частота тяжких шкірних висипань у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1 000.

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

За даними досліджень із застосування Ламікталу, 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 лікарі повинні приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, в яких виникають висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

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

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, які мали алергію або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у три рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

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

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

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотній розвиток, але

у деяких випадках може поновлюватися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, яким ламотриджин був відмінений у зв'язку з появою асептичного менінгіту при попередньому його призначенні, призначати ламотриджин повторно не можна.

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

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

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

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

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

Суїцидальний ризик

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

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

При лікуванні хворих з різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялось про суїцидальні наміри та поведінку. За даними метааналізу рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, 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 потрібно

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

Клінічне погіршення при біполярному розладі

За пацієнтами, які лікуються Ламікталом з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування. У деяких пацієнтів, тих, хто має в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, у молодих та пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного спостереження під час лікування.

Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) потрібно попередити 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 звернутись за медичною допомогою 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 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 у два рази, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для отримання максимального терапевтичного ефекту в більшості випадків потрібно збільшити (шляхом титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (в два 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 протягом тижневої перерви. Докладну інформацію щодо дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози». Тому жінки, які починають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні постійно перебувати під наглядом лікаря і в 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 щодо вивчення взаємодії, в якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці у випадку, коли ламотриджин застосовувався разом з 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 приймають ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнти повинні своєчасно повідомляти про зміни в 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 вищенаведеним шляхом. Тому застосування Ламікталу з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з дофетилідом, не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза

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

Ниркова недостатність

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

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин

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

Бругада - тип ЕКГ

Аритмогенна ST-T аномалія і типова ЕКГ Бругади спостерігались у пацієнтів, які застосовували ламотриджин. Слід ретельно зважити питання щодо застосування ламотриджину у пацієнтів із синдромом Бругади.

Розвиток у дітей

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

Епілепсія

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

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

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

Є дані, що відповідь на лікування ламотриджином в комбінації з індукторами ферментів є слабшою ніж на лікування ламотриджином в комбінації з протиепілептичними засобами, що не індують 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 та іншими психіатричними розладами.

Фертильність

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

Тератогенність

Ламіктал є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик уроджених вад плода людини, якщо жінка під час вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження Ламікталу на тваринах у дозах, менших від дозування 400 мг/добу для людини [на основі розрахунків 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.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Загальний ризик, пов'язаний із прийомом протиепілептичних препаратів

Жінкам дітородного віку потрібна консультація фахівця. Слід розглянути питання щодо лікування протиепілептичними препаратами, коли жінка планує вагітність. У жінок, які отримують лікування з приводу епілепсії, необхідно уникати різкої відміни протиепілептичних препаратів, оскільки це може призвести до рецидиву епілептичних нападів, що може мати серйозні наслідки для жінки та плоду. У будь-яких випадках слід надавати перевагу монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП може бути пов'язане з підвищенням ризику розвитку вроджених вад порівняно із монотерапією, залежно від застосованих ПЕП.

Ризик, пов'язаний із прийомом ламотриджину

Вагітність

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

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

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

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

Період годування груддю

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

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

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу ламотриджину на фертильність.

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

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

Спосіб застосування та дози.

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

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

Повторний початок лікування.

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

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

Епілепсія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих та дітей віком від 13 років (таблиця 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.

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

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримуюча доза
Монотерапія:	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми).
			Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 – 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
			Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.

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

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (приймати по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми).
			Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 25 – 50 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.

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

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування: фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 – 400 мг/добу (два прийоми).
			Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
			Деяким пацієнтам була потрібна доза 700 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.

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

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 – 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 – 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
---	-----------------------------	-----------------------------	--

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

Таблиця 3.

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

Схема лікування Монотерапія типових абсансів	1-й 2-й тижні 0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	3-й 4-й тижні 0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	Звичайна підтримуюча доза 1 – 15 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.
--	---	---	---

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

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

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

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенінтоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	0,6 мг/кг/добу (два прийоми)	1,2 мг/кг/добу (два прийоми)	5 – 15 мг/кг/добу (один або два прийоми).
---	---------------------------------	---------------------------------	--

Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 400 мг/добу.

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

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не чинять значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми)	1 – 10 мг/кг/добу (один або два прийоми)
--	--	--	---

Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0.6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза – 200 мг/добу.

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

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

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

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

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

Діти віком до 2 років.

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

Біполярний розлад.

Рекомендоване збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих віком від 18 років наведені в таблицях нижче. Схема переходу включає збільшення дози ламотриджину до підтримуючої стабілізаційної дози протягом шести тижнів (таблиця 4), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності (таблиця 5). Схеми коригування дози після додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів та/або ПЕП наведено у таблиці 6. Через ризик розвитку висипу початкова доза та темп подальшого підвищення дози не повинні перевищуватися (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 4.

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

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

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

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

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

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

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

* Цільова стабілізаційна доза змінюється залежно від клінічної відповіді.

Таблиця 5.

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

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

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

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

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

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

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

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

Ця схема лікування застосовується при припиненні прийому інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу за два прийоми) (діапазон доз 100–400 мг/добу)

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

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

Таблиця 6.

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

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

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

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

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення вальпроату незалежно від застосування будь-яких супутніх лікарських засобів	200 мг/добу	100 мг/добу	Підтримувати дозу 100 мг/добу
	300 мг/добу	150 мг/добу	Підтримувати дозу 150 мг/добу
	400 мг/добу	200 мг/добу	Підтримувати 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:	200 мг/добу	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу
фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, рифампіцин, лопінавір/ритонавір	150 мг/добу	150 мг/добу	225 мг/добу	300 мг/добу
	100 мг/добу	100 мг/добу	150 мг/добу	200 мг/добу

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

Цю схему лікування слід застосовувати в разі додаткового призначення інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу; діапазон доз 100–400 мг/добу)

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

Відміна ламотриджину в пацієнтів із біполярними розладами.

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

Діти (віком до 18 років).

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

Загальні рекомендації щодо дозування Ламікталу для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

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

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

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

згідно з клінічною відповіддю на лікування таке перевищення не буде необхідним.

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

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

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

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

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

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

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

Коригування рекомендованої підтримуючої дози ламотриджину не є обов'язковим.

Одночасне застосування з атазанавіром/ритонавіром.

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

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

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

Одночасне застосування з лопінавіром/ритонавіром.

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

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

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

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

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

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

–

Діти

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

Ламотриджин не показаний для застосування дітям (до 18 років) з біполярним розладом через те, що ефективність препарату не було встановлено та у зв'язку з підвищеним ризиком

виникнення суїцидальних намірів (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми та ознаки

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

Лікування

У разі передозування пацієнта необхідно госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії. Необхідно застосувати терапію, направлену на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це необхідно. Додаткове лікування призначається за клінічними показаннями. Немає досвіду застосування гемодіалізу для лікування передозування. У шести добровольців із нирковою недостатністю 20 % ламотриджину було виведено з організму під час 4-годинного сеансу гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції для показань до лікування епілепсії та біполярних розладів, що ґрунтуються на наявних даних контрольованих клінічних досліджень та іншого клінічного досвіду, зазначені в таблиці нижче. Частотні категорії отримані в ході контрольованих клінічних досліджень (монотерапії епілепсії (позначені як †) та біполярного розладу (позначені як §)). Якщо частотні категорії за клінічними даними досліджень епілепсії та біполярного розладу відрізняються, застосовується найнижча частота. За відсутності даних контрольованих клінічних досліджень частотні категорії були отримані з іншого клінічного досвіду.

Небажані реакції розподілені за частотою таким чином:

дуже часто ($\geq 1/10$); 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).

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

Опис окремих небажаних реакцій

¹ Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані з реакцією на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS)/

синдромом гіперчутливості (див. «Особливості застосування» та «Розлади з боку імунної системи»).

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

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

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

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

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

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

- високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення дози при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- паралельним застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

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

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

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