

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЕПІЛЕПТАЛ®

(EPILEPTAL)

Склад:

діюча речовина: lamotrigine;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

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

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкоронід. У середньому

період напіввиведення у дорослих пацієнтів становить 29 годин. Епілептал® має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів та частково у незміненому вигляді, переважно з сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

Спеціальні групи пацієнтів.

Діти.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

12 добровольцям із хронічними порушеннями функцій нирок, а також 6 пацієнтам, що проходять гемодіаліз, була надана 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 години (період між гемодіалізом) та 13 годин (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. У середньому приблизно

20 % (від 5,6 до 35,1) від присутньої у тілі кількості ламотриджину знижувалось упродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози Епілепталу® має базуватися на режимі прийому протиепілептичних препаратів пацієнтом; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводили з участю 24 пацієнтів із різним ступенем порушення функцій печінки та 12 здорових пацієнтів у контрольній групі. Середнє значення явного кліренсу ламотриджину становило 0,31, 0,24 та 0,10 мл/хв/кг у пацієнтів зі ступенем А, В та С (за класифікацією Чайлда-П'ю) порушення функцій печінки відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових пацієнтів 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 Чайлда-П'ю ступінь В) та на

75 % у пацієнтів із тяжким ступенем (за класифікацією Чайлда-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 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто.

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

Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію Епілепталом®.

Монотерапія типових абсансів.

Біполярні розлади (дорослі).

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

Протипоказання.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих.

Було встановлено, що уридиндифосфоглюкуронілтрансфераза – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення окисних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі ліків, і малоймовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином і ліками, які метаболізуються цитохромними Р450 ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Вплив інших ліків на глюкуронізацію ламотриджину

Ліки, які значно пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які значно індукують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які не пригнічують та не індукують глюкуронізацію ламотриджину
Вальпроат	Карбамазепін Фенітоїн Примідон Фенобарбітал Рифампіцин Лопінавір/ритонавір Атазановір/ритонавір* Комбінація «етинілестрадіол/левоноргестрель**»	Літій Бупропіон Оланзапін Окскарбазепін Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонізамід Арипіпразол

* див. розділ «Спосіб застосування та дози».

** Інші пероральні контрацептиви та гормонозамісні препарати не вивчалися, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з протиепілептичними препаратами.

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно в 2 рази. У пацієнтів, які отримують супутню терапію вальпроатом, необхідно дотримуватися відповідного режиму лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти, які беруть участь у метаболізмі медикаментів, індукують метаболізм глюкуронізації ламотриджину та прискорюють метаболізм ламотриджину. У пацієнтів, які отримують супутню терапію фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом або примідоном, необхідно дотримуватися відповідного режиму лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включали запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору і нудоту у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджиним. 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 плазматичних рівнів у пацієнтів, які застосовували

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

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацином та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час плацебо контрольованих клінічних досліджень. Відповідно до цих даних речовини не змінюють фармакокінетику один одного.

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

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

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

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

Взаємодія з іншими психотропними речовинами.

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

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину в дослідженні на 12 пацієнтах, лише призвели до слабкого 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. Такий високий ефект у клінічній практиці зустрічається рідко. 200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

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

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

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, фенелзин, 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.

Концентрація ламотриджину у сироватці крові поступово зростала впродовж тижневої перерви, досягаючи концентрації ближче до кінця тижневої перерви у середньому приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Особливості застосування»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

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

Взаємодія з іншими ліками.

У дослідженні з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. У пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування атазанавіру/ритонавіру

(300 мг/100 мг) зменшувало AUC та $C_{\max}$ ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними з 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 потужнішим інгібітором ОКТ 2, ніж циметидин, з IC_{50} показниками 53,8 μ M та 186 μ M відповідно (див. розділ «Особливості застосування»). Сумісне введення ламотриджину з лікарськими засобами, які екскретуються нирками і є субстратами ОКТ 2 (наприклад, метформін, габапентин і варениклин), може призвести до підвищення рівня цих препаратів у плазмі крові.

Клінічне значення цього не було чітко визначено, однак слід дотримуватися обережності при одночасному призначенні ламотриджину разом з цими лікарськими засобами.

Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

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

Особливості застосування.

Спеціальні застереження.

Шкірні висипання.

Упродовж перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання є помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування Епілепталом®. До них належали випадки висипань, що потенційно загрожують життю, таких як синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз і реакція на лікарський препарат з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром, також відомий як синдром підвищеної чутливості) (див. розділ «Побічні реакції»).

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

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

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

За даними досліджень, частота випадків висипань, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарям слід приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникають висипання і гарячка впродовж перших 8 тижнів терапії.

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

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, які мали алергію або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

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

Також повідомлялося, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки та асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити прийом Епілепталу[®].

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

Суїцидальний ризик.

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

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

При лікуванні хворих із різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялося про суїцидальні наміри та поведінку. За даними мета-аналізу рандомізованих плацебо контрольованих клінічних досліджень

із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, було продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому хворих необхідно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та ті, хто доглядають за ними, повинні звернутись за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі.

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

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

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

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

Були отримані дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що у свою чергу зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Зниження рівня ламотриджину було пов'язано з втратою контролю над епілептичними нападами. Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків треба буде збільшити (шляхом титрації) підтримуючу дозу ламотриджину (в 2 рази). При зупинці гормональної терапії контрацептивами кліренс ламотриджину зменшується вдвічі, що може призвести до появи дозозалежних побічних реакцій. У жінок, які ще не застосовують препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже застосовують 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 впродовж тижневої перерви (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тому жінкам, які починають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, слід постійно перебувати під наглядом лікаря і у більшості випадків їм потрібна буде корекція дози ламотриджину.

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

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.

За результатами клінічного дослідження щодо вивчення взаємодії, у якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг»). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно застосовують ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам слід своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

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

Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів. Це може спричинити збільшення плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються, головним чином, вищезазначеним шляхом. Тому застосування Епілепталу® з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад, з дофетилідом не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза.

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

Порушення функцій нирок.

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

Пацієнти, які застосовують інші препарати, що містять ламотриджин.

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

Розвиток у дітей

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

Епілепсія.

Раптове припинення прийому Епілепталу®, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. За винятком тих випадків, коли стан пацієнта вимагає раптового припинення прийому препарату (як, наприклад, при появі висипань), дозу

Епілепталу® слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

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

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

Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування ламотриджином у комбінації з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування ламотриджином у комбінації з протиепілептичними засобами, що не індукують ферменти. Причина цього невідома.

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

Біполярні розлади.

Діти та підлітки.

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

Фертильність.

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

Тератогенність.

Епілептал® є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик вроджених вад плода людини, якщо жінка у період вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження Епілепталу® на тваринах у дозах, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Жінкам репродуктивного віку слід звернутися за порадою до лікаря. Під час планування

вагітності необхідність лікування протиепілептичними засобами слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію, які вже лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини.

Ризик виникнення вроджених аномалій у дітей матерів, які лікувалися протиепілептичними лікарськими засобами, вищий порівняно з таким у загальній популяції приблизно на 3 %. Найпоширенішими дефектами, про які були повідомлення, становили розщелина губи (заяча губа), вади розвитку серцево-судинної системи та дефекти нервової трубки. Ризик виникнення вроджених вад вищий при комбінованій протиепілептичній терапії порівняно з монотерапією, тому слід, де це можливо, використовувати монотерапію.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

Були отримані постмаркетингові дані дослідження, у якому брали участь понад 8400 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності. Загалом за цими даними не було наведено свідчень вагатого збільшення ризику виникнення основних вроджених вад розвитку. З іншого боку, є досить обмежені дані щодо помірного підвищення ризику розщелин у роті, завершене випадок-контрольоване дослідження не продемонструвало підвищеного ризику розщелин у роті порівняно з іншими основними вродженими вадами розвитку після експозиції ламотриджином.

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

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

Зменшення рівня ламотриджину у період вагітності потенційно збільшувало ризик втрати контролю за нападами. Після народження дитини рівень ламотриджину може швидко збільшитися з потенційним ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому рівень ламотриджину у сироватці крові слід перевіряти перед, у період вагітності та після пологів. У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

Даних про застосування ламотриджину при комбінованій терапії недостатньо, щоб зробити висновок, чи має ламотриджин вплив на ризик виникнення вад розвитку, асоційованих з іншими препаратами.

Епілептал® можна призначати у період вагітності тільки у випадку, якщо очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода.

Фізіологічні зміни у період 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 постійно перебувати під наглядом лікаря.

Період годування груддю.

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

Тому користь від годування груддю необхідно порівнювати з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини. Якщо жінка вирішить годувати грудьми під час терапії Епілепталом[®], дитину слід контролювати на предмет виявлення побічних ефектів.

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 повідомлялося про випадки запаморочення та диплопії, тому пацієнтам слід спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перед тим як сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на антиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автомобілем у таких випадках.

Спосіб застосування та дози.

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

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

Повторний початок лікування.

Коли пацієнту, який припинив лікування, призначають повторний початок 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 у 5 разів час напіввиведення, дозу ламотриджину слід збільшити до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

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

Епілепсія.

При монотерапії.

Дорослі та діти віком від 12 років (див. таблицю 2).

Початкова доза Епілепталу® становить 25 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, потім приймати 50 мг/добу впродовж 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/добу за 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 500 мг/добу.

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

Початкова доза Епілепталу® для лікування типових абсансів становить 0,3 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 прийоми на добу впродовж 2 тижнів, потім приймати 0,6 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 прийоми на добу впродовж наступних 2 тижнів. У подальшому дозу підвищувати на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг/добу за 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися більша доза.

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

При комбінованій терапії.

Дорослі та діти віком від 12 років (див. таблицю 2).

Для пацієнтів, які застосовують вальпроат (окремо або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза Епілепталу® становить 25 мг через добу впродовж 2 тижнів, потім – по 25 мг кожен добу впродовж 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/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 Епілепталу® становить 50 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – 100 мг/добу за 2 прийоми впродовж 2 тижнів. Потім дозу необхідно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 200-400 мг/добу за 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути необхідною доза у 700 мг/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 Епілепталу® становить 25 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – 50 мг 1 раз на добу впродовж наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 50-100 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг/добу за 1-2 прийоми.

Таблиця 2.

Рекомендована схема лікування епілепсії для дорослих і дітей віком від 12 років.

Режим лікування		1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Моноterapia		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
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незважаючи на інші супутні препарати		12,5 мг/добу прийом по 25 мг через день	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, – з карбамазепіном, – з фенobarбіталом, – з примідоном 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
	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 застосовують протиепілептичні препарати, взаємодія яких з ламотриджином невідома, рекомендується застосовувати 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 Епілепталу® становить 0,15 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом упродовж 2 тижнів, потім – 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом впродовж 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/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 Епілепталу® становить 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми впродовж 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу впродовж 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/добу).

Для дітей, які застосовують інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза Епілепталу® становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми впродовж 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми впродовж 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/добу.

Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

Таблиця 3.

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

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

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Монотерапія типових абсансів	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
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, – з карбамазепіном, – з фенобарбіталом, – з примідоном 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 (в 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 Епілепталу® через день упродовж перших двох тижнів. Якщо підрахована доза менше 1 мг, приймати Епілептал® не рекомендується.*

Дітям, які застосовують протиепілептичні препарати, взаємодія яких з ламотриджином не відома, рекомендується застосовувати таку саму схему лікування, як 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 Епілепталу® у дозі 2 мг правильно розпочати лікування дітям з масою тіла менше 17 кг неможливо.

Діти віком до 2 років.

Дія ламотриджину у якості монотерапії для лікування дітей віком до 2 років або в якості додаткової терапії для лікування дітей віком до 1 місяця не вивчалась. Ефективність та безпека ламотриджину у якості додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлена. 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 ефект, що може виникнути при цьому на фармакокінетику ламотриджину.

Біполярні розлади.

Дорослі.

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

перевищувати.

Епілептал® 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 стабілізаційної дози впродовж 6 тижнів (див. таблицю 4), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів може бути припинений у разі клінічної доцільності (див. таблицю 5).

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

Таблиця 4.

Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози при лікуванні дорослих з біполярними розладами.

Режим лікування	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	5-й тиждень	Стабілізаційна доза* (6-й тиждень)
а) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом	12,5 мг (25 мг через добу)	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 застосовують інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати: – з фенітоїном, – з карбамазепіном, – з фенобарбіталом, – з примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (за 2 прийоми)	200 мг (за 2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на 7-й тиждень (за 2 прийоми)

в) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не пригнічують або індукують 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)
--	--------------------------	---	--	---

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

**Стабілізаційна доза може бути змінена залежно від клінічної відповіді.*

а) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом.

Початковою дозою для пацієнтів, які застосовують як супутню терапію такий інгібітор глюкуронізації, наприклад, як вальпроат, є 25 мг через день впродовж 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/добу залежно від клінічної відповіді.

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

Початковою дозою для пацієнтів, які застосовують препарати, що індукують глюкуронізацію ламотриджину і не застосовують вальпроат, є 50 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, потім 100 мг/добу (розподілена на 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу слід збільшити до 200 мг/добу (за 2 прийоми) на 5-й тиждень. Дозу можна збільшити до 300 мг/добу на 6-й тиждень, однак звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 400 мг/добу (за 2 прийоми), що може бути призначена з 7-го тижня.

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

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

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

Таблиця 5.

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

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, тобто стабілізаційну дозу 100 мг на добу збільшити впродовж 1-го тижня до 200 мг/добу	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу (розподілену на 2 прийоми)	
б) З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від початкової дози. Цю схему лікування слід застосовувати: – з фенітоїном, – з карбамазепіном, – з фенобарбіталом, – з примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг
в) З подальшим припиненням застосування інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індують 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 застосовують протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, при якому зберігається існуюча доза Епілепталу® і її корекція проводиться на основі клінічного стану.

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

Стабілізаційну дозу ламотриджину необхідно подвоїти і тримати на цьому рівні після

припинення прийому вальпроату;

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

Дозу ламотриджину необхідно поступово зменшити впродовж 3 тижнів після припинення застосування препаратів, що індують глюкуронізацію;

в) З подальшим припиненням застосування інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

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).

Таблиця 6.

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

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

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

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

Припинення прийому ламотриджину пацієнтами з біполярними розладами.

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

Діти та підлітки.

Епілептал® не призначений для лікування біполярних розладів у дітей та підлітків (див. розділ «Особливості застосування»). Вивчення безпеки та ефективності застосування Епілепталу® для лікування біполярних розладів у цій віковій групі не проводилося. Відповідно неможливо надати рекомендації стосовно дозування препарату.

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які застосовують гормональні контрацептиви.

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

Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи до схеми збільшення дози ламотриджину у разі застосування лише гормональних контрацептивів потреби немає. Дозу збільшувати за рекомендованою схемою у випадках, якщо ламотриджин додавати до вальпроату (інгібітору глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додавати при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (див. таблицю 1 та таблицю 3).

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

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

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

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50 %. Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг щотижня

(не більше 25 % загальної дози за тиждень) впродовж 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 Епілепталу® не потрібно, базуючись на застосуванні атазанавіру/ритонавіру. Збільшення дози препарату має базуватися на рекомендаціях залежно від схем застосування Епілепталу®: або Епілептал® додавати до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину), або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або Епілептал® додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.

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

Хворі літнього віку (віком від 65 років).

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

Порушення функцій печінки.

Початкову дозу, збільшення дози та підтримуючу дозу необхідно зменшити загалом на – 50 % у пацієнтів з помірним (шкала Чайльда-П'ю, ступінь В) та на 75 % – з тяжким (шкала Чайльда-П'ю, ступінь С) порушенням функцій печінки. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються згідно з клінічним ефектом.

Порушення функцій нирок.

При призначенні хворим препарату із порушенням функцій нирок слід дотримуватися обережності. При лікуванні хворих із термінальною стадією порушення функцій нирок початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування, при лікуванні хворих зі значним порушенням функцій нирок слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Діти.

Відсутня достатня інформація щодо застосування Епілепталу® для лікування дітей віком до 2 років, хворих на епілепсію, тому застосовувати препарат не рекомендується цієї вікової категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям та підліткам з біполярними розладами віком до 18 років (див. розділи «Особливості застосування» та «Протипоказання»). Ефективність і безпека застосування ламотриджину для лікування пацієнтів із біполярними розладами у цієї вікової групи не вивчалася, тому рекомендації щодо режиму дозування неможливо надати.

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 у пацієнтів із передозуванням спостерігали подовження інтервалу QRS на електрокардіограмі (затримка внутрішньошлункової провідності).

У випадку передозування пацієнт має бути госпіталізований для проведення відповідної підтримуючої терапії. Терапія повинна бути направлена на зниження абсорбції (активоване вугілля), подальша терапія повинна бути симптоматичною. Немає досвіду застосування гемодіалізу в якості терапії при передозуванні.

Побічні реакції.

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

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використовувалась така класифікація: дуже часто (>1/10), часто (>1/100, < 1/10), нечасто (>1/1000, < 1/100), рідко (>1/10000, < 1/1000), дуже рідко (< 1/10000).

Клас органів та систем	Побічні реакції	Частота
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз) Лімфаденопатія ¹	Дуже рідко Невідомо
Порушення з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості ² (включаючи такі симптоми як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функцій печінки, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності).	Дуже рідко
Психічні порушення	Агресивність, дратівливість Тик, галюцинації та сплутаність свідомості Нічні кошмари	Часто Дуже рідко Невідомо

Порушення з боку нервової системи	Головний біль [§] Сонливість ^{†§} , безсоння [†] , запаморочення ^{†§} , тремор [†] Збудження [§] Атаксія [†] Ністагм [†] Порушення рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона ³ , екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз [†] , підвищення частоти нападів Асептичний менінгіт	Дуже часто Часто Нечасто Дуже рідко Рідко
Порушення з боку органів зору	Диплопія [†] , пелена перед очима [†] Кон'юнктивіти	Нечасто Рідко
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Нудота [†] , блювання [†] , діарея [†] , сухість у роті [§]	Часто
Порушення з боку гепатобіліарної системи	Підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки ⁴ , печінкова недостатність	Дуже рідко
Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірна висипка ^{5†} Алопеція Синдром Стівенса-Джонсона [§] Токсичний епідермальний некроліз DRESS-синдром з еозинофілією та системними проявами	Дуже часто Нечасто Рідко Дуже рідко Дуже рідко
Порушення з боку опорно-рухової системи та сполучної тканини	Артралгія [§] Вовчакоподібні реакції	Часто Дуже рідко
Загальні порушення та порушення у місті введення	Стомлюваність [†] , біль [§] , біль у спині [§]	Часто

Опис окремих побічних реакцій.

¹ Гематологічні відхилення та збільшення лімфатичних вузлів можуть бути пов'язані або не пов'язані з синдромом гіперчутливості (див. Порушення з боку імунної системи).

² Про шкірний висип також повідомлялося як про частину синдрому гіперчутливості, пов'язаного з системними проявами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, гематологічні відхилення та порушення функції печінки. Синдром може бути різного ступеня важкості та може, рідко, призводити до розвитку ДВЗ-синдрому і поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні прояви підвищеної чутливості (наприклад, гарячка, збільшення лімфатичних вузлів) можуть бути в наявності навіть до появи висипки. Якщо такі ознаки та симптоми присутні, пацієнт повинен негайно звернутися до лікаря, а прийом Епілепталу® необхідно припинити, якщо альтернативна етіологія не може бути встановлена.

³ Ці ефекти були зареєстровані в ході іншого клінічного досвіду.

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

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

⁵ У клінічних дослідженнях у дорослих шкірний висип спостерігався у до 8-12 % пацієнтів, які приймали ламотриджин і у 5-6 % пацієнтів, які приймали плацебо. Шкірні висипи призвели до припинення застосування препарату у 2 % хворих. Висипка, як правило, була плямисто-папульозною та з'являлася протягом восьми тижнів після початку лікування і регресувала при припиненні застосування препарату (див розділ «Особливості застосування»).

Зрідка повідомлялося про виникнення тяжких життєво небезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла) та реакції гіперчутливості з еозинофілією і системними симптомами (DRESS).

Хоча більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких із них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

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

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

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

Термін придатності.

3 роки.

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

Умови зберігання.

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

Зберігати у недоступному для дітей місці.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

АТ «Фармак».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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