

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування препарату

ЛАМІКТАЛ□

(LAMICTAL□)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

1 таблетка містить ламотриджину 5 мг, 25 мг, 50 мг або 100 мг;

допоміжні речовини: кальцію карбонат, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, алюмінію магнію силікат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К30, сахарин натрію, ароматизатор чорносмородиновий, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТСN03АХ09.

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 Ламікталом.

Монотерапія типових малих епілептичних нападів.

Біполярні розлади у дорослих (віком від 18 років)

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

Протипоказання.

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

Спосіб застосування та дози.

Таблетки Ламікталу, що диспергуються, слід розчинити у невеликій кількості води (достатній для того, щоб покрити всю таблетку) або проковтнути цілими, запиваючи водою. Якщо розрахована доза ламотриджину, наприклад, для дітей (тільки епілепсія) або для пацієнтів з порушенням функції печінки не відповідає дозі цілої таблетки, слід приймати найменшу дозу, яка відповідає цілій таблетці.

Епілепсія

При монотерапії

Дорослі та діти віком від 12 років (див. табл. 1)

Початкова доза Ламікталу становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім приймають по 50 мг/добу протягом наступних 2 тижнів, у подальшому дозу підвищують на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг/добу за 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути потрібна доза 500 мг/добу.

Діти від 2 до 12 років (див. табл. 2)

Початкова доза Ламікталу для лікування типових малих епілептичних нападів становить 0,3 мг/кг/маси тіла/добу за 1 або 2 прийоми на добу протягом 2 тижнів, потім приймають 0,6 мг/кг/маси тіла/добу за 1 або 2 прийоми на добу протягом наступних 2 тижнів. У подальшому дозу підвищують на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 1-10 мг/кг/добу за 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів з типовими абсансами може бути потрібна 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. табл. 1)

Для пацієнтів, які приймають вальпроат (сам по собі або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза Ламікталу становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг кожний день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу потрібно збільшувати (максимально на 25-50 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг/добу за 1 або 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 Ламікталу становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 100 мг/добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів. Потім доза потрібно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 200-400 мг/добу за 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути необхідною доза в 700 мг/добу.

Для пацієнтів, які приймають інші препарати, що суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодії»), початкова доза Ламікталу становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 50 мг 1 раз на добу протягом наступних 2 тижнів. Після цього доза потрібно збільшувати (максимально на 50-100 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг/добу за 1 або 2 прийоми.

Таблиця 1.

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
Монотерапія	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незалежно від інших супутніх препаратів	12,5 мг/добу (прийом по 25 мг через день)	25 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 25-50 мг кожні 1-2 тижні

Комбінована терапія без вальпроату натрію	Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - 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 доз до 100 мг кожні 1-2 тижні
	Цю схему лікування потрібно застосовувати щодо інших препаратів, які суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/день (1 прийом)	50 мг/день (1 прийом)	100-200 мг/день (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням доз до 50-100 мг кожні 1-2 тижні

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

У зв'язку з ризиком виникнення висипань початкову дозу татемп подальшого збільшення дози не слід перевищувати.

Діти від 2 до 12 років (див. табл. 2)

Дітям, які отримують вальпроат натрію поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них, початкова доза Ламікталу становить 0,15 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом 2 тижнів, потім – 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу потрібно збільшувати (максимально – на 0,3 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Підтримуюча доза дорівнює 1-5 мг/кг маси тіла за 1 або 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 Ламікталу становить 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу потрібно збільшувати (максимально на 1,2 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Середня підтримуюча доза дорівнює 5-15 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми (максимально 400 мг/добу).

Для дітей, які приймають інші препарати, що суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. „Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій”), початкова доза Ламікталу становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу потрібно збільшувати (максимально – на 0,6 мг/кг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 1-10 мг/кг на добу за 1 або 2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг/ добу.

Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

Таблиця 2.

Рекомендована схема лікування епілепсії для дітей 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 малих епілептичних нападів		0,3 мг/кг (1-2 прийоми)	0,6 мг/кг (1-2 прийоми)	1-10 мг/кг (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незалежно від інших супутніх препаратів		0,15 мг/кг* (1 прийом)	0,3 мг/кг (1 прийом)	1-5 мг/кг (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,3 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу
Комбінована терапія без вальпроату	Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - 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
натрію	Цю схему лікування потрібно застосовувати щодо інших препаратів, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг (1-2 прийоми)	0,6 мг/кг (1-2 прийоми)	1-10 мг/кг (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу

**При необхідності прийому розрахованої дози від 1 до 2 мг дозволяється прийом 2 мг Ламікталу через день протягом перших 2 тижнів. Якщо розрахована доза менше 1 мг, приймати Ламіктал не рекомендується.*

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

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

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

Загальні рекомендації для лікування епілепсії

У разі припинення приймання супутніх протиепілептичних препаратів для досягнення монотерапії ламотриджином або у разі додаткового призначення інших протиепілептичних препаратів під час лікування ламотриджином слід зважити на вплив, що може виникнути при цьому, на фармакокінетику ламотриджину.

Біполярні розлади

Дорослі (віком від 18 років)

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

Ламіктал рекомендується для лікування пацієнтів з ризиком розвитку депресивного епізоду.

Слід дотримуватись наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої стабілізаційної дози протягом 6 тижнів (див. табл. 3), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів можна припинити у разі клінічної доцільності (див. табл. 4).

Необхідно розглянути доцільність призначення додаткової терапії для попередження епізодів манії, оскільки ефективність Ламікталу при манії остаточно не встановлена.

Таблиця 3.

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

Режим лікування	1-2-й тижні	3-4-й тижні	5-й тижні	Стабілізаційна доза [□] (6-й тиждень)
Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад з вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми) (максимальна добова доза 200 мг)
Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину для пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - 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/день у разі необхідності на 7-й тиждень (за 2 прийоми)
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія для 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.

[□] Стабілізаційну дозу можна змінювати залежно від клінічної відповіді.

Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад з вальпроатом.

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

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

Початковою дозою для пацієнтів, які приймають препарати, що індують глюкуронізацію ламотриджину не приймають вальпроат, є 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 100 мг/добу (за 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу потрібно 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), яку можна призначити з 7-го тижня.

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

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

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози прийом інших психотропних препаратів можна припинити згідно з наведеною нижче схемою (див. табл. 4).

Таблиця 4.

Підтримуюча стабілізаційна доза при біполярних розладах з подальшим припиненням прийомусупутніх психотропних або протиепілептичних засобів

Режим лікування	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня□
З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, напр. вальпроату ^а	Подвоїти стабілізаційну дозу, не перевищуючи 100 мг/тиждень, тобто стабілізаційну дозу 100 мг на добу буде збільшено в 1-й тиждень до 200 мг/добу	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу (розподілену на 2 прийоми)	
З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від дози. Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину ^б	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг

З подальшим припиненням прийому інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину ^в	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (100-400 мг)
--	--

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

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, при якому зберігається існуюча доза Ламікталу і її корекція проводиться на основі клінічного стану.

^аНеобхідну стабілізаційну дозу ламотриджину потрібно подвоїти і зберігати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.

^бДозу ламотриджину потрібно поступово зменшувати протягом 3 тижнів після припинення прийому препаратів, що індукують глюкуронізацію;

^вПотрібно зберігати дозу, досягнуту після режиму її підвищення.

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярним розладом у разі додаткового призначення інших препаратів

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину у разі призначення інших препаратів немає, але, базуючись на даних щодо взаємодії лікарських засобів, можна рекомендувати нижченаведену схему (табл. 5).

Таблиця 5.

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярним розладом 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 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 приймають вальпроат, та залежно від дози ламотриджину. Цю схему лікування повинна застосовувати з:	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину				

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 приймають 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, порівнюючи з плацебо. Тому припиняти прийом препарату можна одразу, без поступового зменшення дози.

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви

Початок лікування ламотриджином пацієнок, які вже приймають гормональні контрацептиви. Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи у схеми збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів потреби немає. Дозу збільшують за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітору глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину або ламотриджин додається за відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (див. табл. 1 та табл. 3).

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

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків потрібно буде збільшити у два рази. Рекомендується, щоб від початку лікування гормональними контрацептивами доза ламотриджину збільшувалась від 50 до 100 мг/день кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначеного рівня, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідне.

Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами пацієнок, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50%^a Рекомендується добу дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інакше.

Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром

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

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

Хворі літнього віку (понад 65 років)

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

Печінкова недостатність

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

Ниркова недостатність

При призначенні хворим з нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. Для хворих з термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі антиепілептичного лікування, для хворих зі значною нирковою недостатністю слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Повторний початок лікування

Коли пацієнту, який припинив лікування, призначається повторний початок лікування, потрібно чітко встановити необхідність збільшення підтримуючої дози, тому що існує ризик виникнення висипань через високу початкову дозу та перевищення рекомендованої схеми збільшення 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 п'ять разів час напіввиведення, дозу ламотриджину збільшують до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

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

Побічні реакції.

З огляду на існуючі дані, побічні реакції розподілено на 2 групи, специфічні для епілепсії та біполярних розладів. Однак для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату слід зважити до уваги обидва. До специфічних для епілепсії побічних реакцій додано інформацію стосовно післяліцензійного фармаконагляду.

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використано таку класифікацію:

дуже часто ($\square 1/10$), часто ($\square 1/100$, $\square 1/10$), нечасто ($\square 1/1\ 000$, $\square 1/100$), рідко ($\square 1/10\ 000$, $\square 1/1\ 000$), дуже рідко ($\square 1/10\ 000$).

Епілепсія

Шкіра та підшкірні тканини

дуже часто: шкірні висипання;

рідко: синдром Стівенса – Джонсона;

дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз.

При проведенні подвійних сліпих клінічних досліджень застосування дорослим комбінованого лікування Ламікталом шкірні висипання спостерігалися у 10% хворих, які приймали ламотриджин, та у 5% хворих, які приймали плацебо. Висипання були причиною припинення прийому препарату у 2% хворих. Шкірні висипання мали макуло-папульозний характер, частіше виникали протягом 8 тижнів від початку лікування та зникали після припинення прийому ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»).

Зрідка повідомлялось про виникнення тяжких життєво небезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча більшість пацієнтів видужує після припинення прийому препарату, у деяких з них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до смерті (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»).

Також повідомлялось, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними симптомами (див. «Імунна система»).

Кров і лімфатична система

Дуже рідко: гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), лімфаденопатія.

Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із синдромом гіперчутливості (див. «Імунна система»).

Імунна система

Дуже рідко: синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми, як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганна недостатність.

Також повідомлялось про висипання як частину синдрому гіперчутливості, який супроводжувався різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфоденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипань. За наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та за відсутності інших причин припинити приймання Ламікталу.

Психічні порушення

Часто: агресивність, дратівливість.

Дуже рідко: тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

За іншими клінічними даними:

дуже рідко: нічні марення.

Нервова система

Під час монотерапії за даними клінічних досліджень:

дуже часто: головний біль;

часто: сонливість, безсоння, запаморочення, тремор;

нечасто: атаксія.

рідко: ністагм.

За іншими клінічними даними:

дуже часто: сонливість, атаксія, головний біль, запаморочення;

часто: ністагм, тремор, безсоння;

рідко: асептичний менінгіт (див. «Особливості застосування»);

дуже рідко: тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз, збільшення частоти нападів.

Описано, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму у пацієнтів, які мають цю хворобу.

Є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у хворих без цієї патології.

Органи зору

За даними клінічних досліджень (монотерапія ламотриджином):

нечасто: диплопія, завіса перед очима.

За іншими клінічними даними:

дуже часто: диплопія, завіса перед очима.

Рідко: кон'юнктивіт.

Шлунково-кишковий тракт

Під час монотерапії за даними клінічних іспитів:

часто: нудота, блювання та діарея.

За іншими клінічними даними:

дуже часто: нудота, блювання;

часто: діарея.

Гепатобіліарна система

Дуже рідко: підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.

Порушення функції печінки звичайно виникає у зв'язку з реакціями гіперчутливості, але існують окремі випадки без видимих ознак гіперчутливості.

Кістково-м'язова система та сполучні тканини

Дуже рідко: вовчакоподібні реакції.

Загальні розлади

Часто: стомлюваність.

Біполярні розлади

Шкіра та підшкірні тканини

Дуже часто: шкірні висипання.

Рідко: синдром Стівенса – Джонсона.

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

Психічні порушення.

За іншими клінічними даними:

дуже рідко: нічні марення.

Нервова система

Дуже часто: головний біль.

Часто: тривожне збудження, сонливість, запаморочення.

Кістково-м'язова система та сполучні тканини

Часто: артралгія.

Загальні розлади

Часто: біль, біль у спині.

Передозування.

Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), включаючи летальні випадки. Симптомами передозування були атаксія, ністагм, порушення свідомості, великі епілептичні напади та кома. Також при передозуванні повідомлялось про розширення зубця QRS (затримка внутрішньошлуночкового проведення).

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

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

Жінкам дітородного 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 лікувались 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 з кількох проспективних реєстрів за участю понад 8700 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у першому триместрі вагітності. Загалом за цими даними не було наведено свідчень вагомого збільшення ризику виникнення більшості вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомлялось про збільшений ризик виникнення такої вродженої вади, як ізольована розщелина у роті. За даними контрольованого дослідження, не було продемонстровано збільшення ризику розвитку ізольованої розщелини ротової порожнини порівняно з іншими вадами після застосування ламотриджину.

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

Як і інші препарати, Ламіктал призначається під час вагітності тільки у випадку, якщо очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода.

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.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Після народження дитини рівень ламотриджину може швидко збільшитись з потенційним ризиком

виникнення дозо залежних побічних реакцій. Тому рівень ламотриджину у сироватці крові слід перевіряти перед, у період вагітності та після пологів. У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

Період годування груддю

Повідомлялось, що ламотриджин виділяється у грудне молоко у варіабельних концентраціях. При цьому рівень ламотриджину у немовляти може досягати 50 % від відповідного рівня матері. Тому у деяких грудних дітей, які знаходились на грудному вигодовуванні, рівень ламотриджину у сироватці крові міг досягати рівнів, при яких був можливий фармакологічний ефект.

Тому користь від годування груддю повинна бути порівняна з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини.

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 дітей (до 18 років) з біполярним розладом (див.

«Особливості застосування» та «Протипоказання»). Ефективність і безпека застосування ламотриджину для лікування пацієнтів з біполярним розладом у цієї вікової групи не вивчалось, тому рекомендації щодо режиму дозування надати не можна.

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 і токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса – Джонсона або токсичний епідермальний некроліз 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, 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 антиепілептичних 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 синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними симптомами, що включають гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки 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 лімфоденопатія) 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 повертатися 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.

Суїцидальний ризик

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

Від 25 до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну суїцидальну спробу. 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, антиепілептичними препаратами повідомлялось про суїцидальні наміри та поведінку. За даними метааналізу рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням антиепілептичних 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 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 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 титрації) підтримуючу дозу

ламотриджину (в два рази). У жінок, які ще не приймають препарати–індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатись поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви (див. розділ «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). 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. Це може спричинити збільшення плазмового 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.

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 спричинити рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним кінцем. Аналогічні випадки можливі і на фоні лікування Ламікталом.

Може спостерігатись 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 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 неіндукують 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, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

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

За даними двох досліджень за участю добровольців було виявлено, що ефект ламотриджину, пов'язаний з координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб'єктивний седативний ефектне відрізняються від такого при застосуванні плацебо. При прийомі ламотриджину повідомлялось про випадки запаморочення та диплопію, тому пацієнти повинні 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 цих випадках.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридиндифосфоглюкуронілтрансфераза – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значиму стимуляцію або пригнічення окисних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, і мало ймовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином і лікарськими засобами, які метаболізуються цитохромними P450 ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Таблиця 6.

Вплив інших ліків на печінкові ферменти

Ліки, які значно пригнічують печінкові ферменти	Ліки, які значно індукують печінкові ферменти	Лікарські засоби, які не пригнічують та не індукують печінкові ферменти
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 «Дози та спосіб застосування»

** Інші пероральні контрацептиви та гормонозамісні препарати не вивчались, 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 напівжиття приблизно в два рази.

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти, індукують метаболізм глюкуронізації ламотриджину та 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, звичайно, зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну за участю здорових дорослих добровольців, але зменшення дози вивчено не було.

У ході досліджень за участю здорових дорослих добровольців, які приймали дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1 200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин, у свою чергу, не змінював метаболізм окскарбазепіну.

У ході досліджень за участю здорових добровольців було виявлено, що сумісне застосування фелбамату дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин із 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 плацебоконтрольованих клінічних досліджень. За цими даними, 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 з ламотриджином (150–500 мг/добу) протягом 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію в плазмі 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/день ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовувався 2 рази на день протягом 6 днів 20 пацієнтами, фармакокінетика літію не змінилась.

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значимого впливу на фармакокінетику ламотриджину в ході досліджень 12 пацієнтів, лише призвели до слабкого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У ході дослідження за участю здорових дорослих добровольців 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 за участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону з ламотриджином у 12 з 14 добровольців повідомлялось про виникнення сонливості порівняно з

1 на 20 добровольцями при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У ході клінічного дослідження за участю 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (≥ 100 мг/день), дозу арипіпразолу були збільшено з 10 мг/день до

30 мг/день протягом 7 днів та застосовано ще протягом 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, 2N-глюкуроніду, лише мінімально може впливати амітриптилін, бупропіон, клоназепам, флуоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу в 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 ході дослідження за участю 16 жінок-добровольців, які приймали таблетку ламотриджину з комбінацією етинілестрадіол 30 мкг/леворгестрелю 150 мкг, було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно в два 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 в сироватці поступово зростала протягом тижневої перерви, досягаючи в середньому приблизно у 2 рази вищої концентрації ближче до кінця тижневої перерви, 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 контрацептиву. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення леворгестрелю, що, у свою чергу, спричинило зменшення площі під кривою „концентрація-час” та C_{max} леворгестрелю в середньому на 19% та 12% відповідно. Вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення яєчничкової гормональної активності в деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону в 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 леворгестрелю на активність яєчничкової овуляції невідомий (див. розділ «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину в добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

У ході досліджень за участі 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіврозпаду ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Для пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, потрібно дотримуватися режиму лікування, рекомендованого для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

За даними досліджень за участю здорових добровольців, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) 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»).

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

Взаємодія із залученням лабораторних тестів

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

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 в плазмі досягається приблизно через 2,5 год.

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкоронід. У середньому період напіввиведення у дорослих становить 29 год. Ламіктал має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться головним чином у вигляді метаболітів та частково в незміненому вигляді, переважно з сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білі або з білуватим відтінком, багатогранні супереліптичні з гладкою поверхнею, (для таблеток по 5 мг – довгасті, двоопуклі) таблетки із запахом чорної смородини. З одного боку таблеток тиснення GS CL2 (для таблеток по 5 мг), GSCL5 (для таблеток по 25 мг), GSCX7 (для таблеток по 50 мг), GSCL7 (для таблеток по 100 мг), з другого боку – доза препарату, а саме: 5, 25, 50 або 100. На поверхні таблеток дозволяється мармуровість.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у сухому та захищеному від світла місці при температурі нижче 30С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 14 таблеток у блістері, по 2 блістери в картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А. (Польща)/
GlaxoSmithKlin Pharmaceuticals S.A. (Poland).

Місцезнаходження.

ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А., 189, вул. Грюнвальдська, 60-322 Познань, Польща/
GlaxoSmithKlin Pharmaceuticals S.A., 189 Grunwaldzka Str., 60-322 Poznań Poland