

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**  
**ЛАМІКТАЛ**  
**(LAMICTAL )**

**Склад:**

*діюча речовина:* ламотриджин;

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.** Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТС N03A X09.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Епілепсія

Дорослі та діти віком старше 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 абсансів.

*Біполярні розлади (дорослі)*

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

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

**Спосіб застосування та дози.**

Ламіктал таблетки слід ковтати не розжовуючи та не розламуючи.

Якщо призначена доза Ламікталу, наприклад, для застосування дітям (тільки епілепсія) або пацієнтам із печінковою недостатністю, не відповідає кількості діючої речовини у таблиці, необхідно призначити найменшу дозу, яка відповідає цілій таблетці.

**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 збільшують 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.

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

**Епілєсія****При монотерапії****Дорослі та діти віком старше 12 років (див. табл. 1)**

Початкова доза Ламікталу становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім приймають 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 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 500 мг/добу.

**Діти віком від 2 до 12 років (див. табл. 2)**

Початкова доза Ламікталу для лікування типових абсансів становить 0,3 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 прийоми на добу протягом 2 тижнів, потім приймають 0,6 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 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 становить 1-15 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 старше 12 років (див. табл. 1)**

Для пацієнтів, які приймають вальпроат (окремо або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза Ламікталу становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг кожен день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу слід збільшувати (максимально на 25-50 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг/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 Ламікталу становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 100 мг/добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів. Потім дозу необхідно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна 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. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»), 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 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 1. Рекомендована схема лікування епілєсії для дорослих і дітей віком старше 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 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незважаючи на інші супутні препарати		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 фенобарбіталом, – 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/день (1 прийом)	50 мг/день (1 прийом)	100-200 мг/день (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні

Пацієнтам, які приймають протиепіптичні 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. табл. 2)

Дітям, які отримують вальпроат натрію у 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 необхідно 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 1-2 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 слід 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 індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»), початкова доза Ламікталу становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми протягом 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 0,6 мг/кг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 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 2. 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 індуюють 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 у 2,5-5 мг дозволяється прийом 5 мг Ламікталу через день протягом перших двох тижнів. Якщо підрахована доза менше 2,5 мг, приймати Ламіктал не рекомендується.

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

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

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

#### Діти віком молодше 2 років

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

#### Загальні рекомендації для лікування епілепсії

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

Ламіктал рекомендується приймати 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 протягом 6 тижнів (див. табл. 3), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів може бути припинений у разі клінічної доцільності (див. табл. 4).

Слід розглянути необхідність додаткової терапії з метою попередження маніакальних епізодів, так як ефективність застосування Ламікталу при маніакальному синдромі достеменно не встановлена.

**Таблиця 3. Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози при лікуванні дорослих з біполярними розладами**

Режим лікування	1-2-й тиждень	3-4-й тиждень	5-й тиждень	Стабілізаційна доза (6-й тиждень)
а) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом	25 мг через день	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми) (максимальна добова доза 200 мг)
б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати: – з фенітоїном, – 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/день 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 індують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	200 мг (від 100 до 400 мг) (1 раз на добу або за 2 прийоми)

*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 приймають як супутню терапію такий інгібітор глюкуронізації, наприклад, як вальпроат, є 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім

25 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу необхідно збільшити до 50 мг на добу (за 1-2 прийоми) на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 100 мг на добу (за 1-2 прийоми). Однак дозу можна збільшити до максимальної 200 мг/добу залежно від клінічної відповіді.

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

Початковою дозою для пацієнтів, які приймають препарати, що індують глюкуронізацію ламотриджину і не приймають вальпроат, є 50 мг 1 раз на добу протягом 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 індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).*

Початковою дозою для цих пацієнтів є 25 мг 1 раз на добу протягом 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 прийом інших психотропних препаратів може бути припинено згідно з наведеною нижче схемою (див. табл. 4).

**Таблиця 4. 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, наприклад, стабілізаційну дозу 100 мг на добу збільшити протягом 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 прийому інших препаратів, що	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (100-400 мг)		

суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину	
---------------------------------------------------------------------------	--

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.

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

Стабілізаційну дозу ламотриджину необхідно подвоїти і тримати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату;

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

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

в) З подальшим припиненням прийому інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами»).

Необхідно зберігати рівень дози, досягнутої після режиму її підвищення.

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з 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 (табл. 5).

**Таблиця 5. Зміна добового дозування ламотриджину для пацієнтів з 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 приймають 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 індують 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 порівняно з плацебо. Тому припиняти прийом препарату можна одразу без поступового зменшення дози.

*Діти та підлітки (до 18 років)*

Ламіктал не призначений для лікування біполярних розладів у дітей та підлітків віком молодше 18 років (див. «Особливості застосування»). Вивчення безпеки та ефективності застосування Ламікталу 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 приймають гормональні контрацептиви*

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

Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи до схеми збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів потреби немає. Дозу збільшують за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (див. табл. 1 та табл. 3).

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

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба 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 має перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною

відповідно на лікування таке збільшення дози не буде необхідним;

в) припинення курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають 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 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 має базуватися на рекомендаціях залежно від схем застосування Ламікталу: або Ламіктал додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину), або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або Ламіктал додається при 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 (старше 65 років)*

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

#### Печінкова недостатність

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

#### Ниркова недостатність

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

#### **Побічні реакції.**

Базуючись на існуючих даних, побічна дія розподілена на 2 підрозділи, специфічні для епілепсії та біполярних розладів. Однак для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату слід брати до уваги обидва. До специфічних для епілепсії побічних дій додано інформацію стосовно післяліцензійного фармаконагляду.

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використовувалась така класифікація:

дуже часто ( 1/10), часто ( 1/100, 1/10), нечасто ( 1/1 000, 1/100), рідко ( 1/10 000, 1/1 000), дуже рідко ( 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 у дорослих комбінованого лікування Ламікталом шкірні висипання спостерігалися у 10 % хворих, які приймали ламотриджин, та у 5 % хворих, котрі 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.

Зрідка повідомлялося про виникнення тяжких життєвонебезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча

більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких з них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального кінця.

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

Також повідомлялося, 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), лімфаденопатію.

Гематологічні відхилення можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із синдромом гіперчутливості.

#### Імунна система

Дуже рідко: синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми як гарячка, лімфоденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності.

Також повідомлялося 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 при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити застосування Ламікталу.

#### Психічні порушення

Часто: агресивність, дратівливість.

Дуже рідко: тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

#### 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;

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

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

#### Орган зору

*За даними клінічних досліджень (монотерапія ламотриджином):*

нечасто: диплопія, пелена перед очима.

*За іншими клінічними даними:*

дуже часто: диплопія, пелена перед очима.

Рідко: кон'юнктивіт.

#### 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 зазвичай виникає у зв'язку з реакціями гіперчутливості, але існують окремі випадки без видимих ознак гіперчутливості.

#### Опорно-рухова 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 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 приймали плацебо.

#### Нервова система

Дуже часто: головний біль.

Часто: тривожне збудження, сонливість, запаморочення.

#### Опорно-рухова 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), симптомами якого були атаксія, ністагм, порушення свідомості та кома.

У випадку передозування пацієнт має бути госпіталізований для проведення відповідної підтримуючої терапії.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

#### Вагітність (категорія В).

Були отримані постмаркетингові дані дослідження, у якому брали участь понад 2000 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності. Загалом за цими даними не було наведено свідчень вагатого збільшення ризику виникнення більшості вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомлялося про збільшений ризик виникнення такої вродженої вади як ізольована розщелина у роті. За даними контрольного дослідження, випадків захворювання не було продемонстровано збільшення ризику розвитку ізольованої розщелини у роті порівняно з іншими вадами після застосування ламотриджину.

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

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

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину під час вагітності. Тому вагітні, які приймають ламотриджин, повинні постійно перебувати під наглядом лікаря.

#### Період годування груддю.

Повідомлялося, що ламотриджин виділяється у грудне молоко у варіабельних концентраціях, спричиняючи до рівня ламотриджину у немовляти, що 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 необхідно порівнювати з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини.

### ***Діти.***

Відсутня достатня інформація щодо застосування Ламікталу для лікування дітей віком молодше 2 років, хворих на епілепсію, тому застосовувати препарат не рекомендується цій віковій категорії.

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

### ***Особливості застосування.***

#### Спеціальні застереження

##### Шкірні висипання

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

У дорослих, які брали участь у дослідженнях із застосуванням 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 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 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, а також із супутнім застосуванням вальпроату.

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

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом Ламікталу, 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 різноманітними системними симптомами, що включають гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функцій 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 при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити прийом Ламікталу.

##### 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, застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема Ламіктал, чи ні.

При лікуванні хворих із різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялося про суїцидальні наміри та поведінку. За даними метааналізу 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 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 молоді та у пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного нагляду під час лікування.

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

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму, що включає можливе припинення лікування у пацієнтів з проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми 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 2 рази, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину. Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків треба буде збільшити (шляхом титрації) підтримуючу дозу ламотриджину (у 2 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. Тому жінки, які розпочинають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні 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 приймають ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам слід

своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

#### 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 крові та еритроцитах протягом 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.

#### Ниркова недостатність

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

#### Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин

Ламіктал не призначають пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин.

#### 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.

#### 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 психіатричними розладами.

##### Фертильність

Застосування Ламікталу у 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 вроджених 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.

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

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

За даними двох досліджень на добровольцях було виявлено, що ефект ламотриджину, пов'язаний з координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. При прийомі 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.

#### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Було встановлено, що глюкуронілтрансфераза – 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 мало ймовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином і ліками, 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 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

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

#### Взаємодія з протиепілептичними препаратами

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

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти, 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 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 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 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 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. 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 топірамаду.

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 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/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 дослідженні на 12 пацієнтах, лише призвели до слабого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація-час» та  $C_{max}$  ламотриджину у 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 разом з ламотриджином у 12 з 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.

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 приймали 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 у середньому на 52 % та 39 % відповідно. Концентрація ламотриджину у сироватці крові поступово зростала протягом тижневої перерви, досягаючи концентрації ближче до кінця тижневої перерви у середньому приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів.

##### *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, спричинило зменшення площі під кривою «концентрація-час» та  $C_{max}$  левоноргестрелю у середньому на 19 % та 12 % відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулолестимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення яєчничкової 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 фолікулолестимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на активність яєчничкової овуляції невідомий. Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не

проводились.

#### 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.

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.

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшувало AUC та C<sub>max</sub> ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно.

### **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 становить 29 годин. Ламіктал має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться головним чином у вигляді метаболітів та частково у незмінененому вигляді, переважно з сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

#### Спеціальні групи пацієнтів

##### *Діти*

Кліренс залежно від маси тіла у дітей є вищим, ніж у дорослих, з найвищими показниками у дітей молодше 5 років. Період напіввиведення ламотриджину у дітей є зазвичай коротшим, 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 тижня лікування становило 10 % від 41 до 37 мл/хв між молодістю та літньою групами. До того ж фармакокінетика ламотриджину була вивчена у 12 здорових літніх пацієнтів, яким була призначена одноразова доза 150 мг. Середнє значення кліренсу у літніх пацієнтів (0,39 мл/хв/кг) знаходиться між середнім значенням кліренсу (від 0,31 до 0,65 мл/хв/кг), отриманого у 9 дослідженнях, проведених серед дорослих пацієнтів не літнього віку після отримання ними одноразової дози від 30 до 450 мг.

##### *Пацієнти з нирковою недостатністю*

12 добровольцям з хронічною нирковою недостатністю, а також 6 пацієнтам, що проходять гемодіаліз, була надана едина доза у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічна ниркова недостатність), 0,33 мл/хв/кг (період між 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 (хронічна ниркова недостатність), 57,4 години (період між

гемодіалізом) та 13,0 години (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) від присутньої в тілі кількості ламотриджину знижувалось протягом чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів, визначення початкової дози Ламікталу має базуватись на режимі прийому протиепілептичних препаратів пацієнтом; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

#### *Пацієнти з печінковою недостатністю*

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводилось з участю 24 пацієнтів з різним ступенем печінкової недостатності та 12 здорових пацієнтів в 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 Чайлд-П'ю) печінкової недостатності, відповідно, порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових пацієнтів з контрольної групи. Зазвичай початкова, підвищена та підтримуюча дози мають бути зменшені приблизно на 50 % у пацієнтів з помірним ступенем печінкової (за класифікацією Чайлд-П'ю ступінь В) недостатності та на 75 % у пацієнтів із тяжким ступенем (за класифікацією Чайлд-П'ю ступінь С) печінкової недостатності. Підвищена та підтримуюча дози необхідно коригувати залежно від реакції на лікування.

#### **Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** блідо-жовта таблетка у формі еліпса з маркуванням GSEC7 з одного боку та 25 – з іншого (для 25 мг таблетки), з маркуванням GSEE1 з одного боку та 50 – з іншого (для 50 мг таблетки), з маркуванням GSEE5 з одного боку та 100 – з іншого (для 100 мг таблетки).

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.** Зберігати у недоступному для дітей місці при температурі до 30 °С.

#### **Упаковка.**

Таблетки у блистерній упаковці, у картонних коробках. Кожна упаковка містить 30 таблеток.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

#### **Виробник.**

«ГлаксоСмітКляйн Фармасьютикалз С.А.», Польща.  
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland.

#### **Місцезнаходження.**

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