

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЕПІЛЕПТАЛ®**  
**(EPILEPTAL)**

**Склад:**

*діюча речовина:* lamotrigine

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

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

**Лікарська форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТС N03A X09.

**Клінічні характеристики.**

**Показання.**

Епілепсія у дорослих та дітей віком від 12 років (монотерапія або додаткова терапія при парціальних та генералізованих нападах, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто).

Епілепсія у дітей віком від 2 до 12 років (як додаткова терапія при парціальних та генералізованих нападах, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто).

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

Монотерапія типових абсансів.

Біполярні розлади (дорослі); для запобігання фазам емоційних порушень, переважно попереджаючі депресивні епізоди.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до компонентів препарату.

**Спосіб застосування та дози.**

Епілептал® таблетки слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи.

Якщо призначена доза Епілепталу® не відповідає кількості діючої речовини у таблетці, необхідно призначити найменшу дозу, яка відповідає цілій таблетці.

**Епілепсія.**

Монотерапія дорослих та дітей віком від 12 років (див. табл.1)

Початкова доза Епілепталу® 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 становить 100-200 мг/добу за 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 500 мг/добу.

**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
	ні	тижні	

Монотерапія		25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незважаючи на інші супутні препарати		12,5 мг/добу (прийом по 25 мг через день)	25 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дозина 25-50 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія без вальпроату	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 дозина 100 мг кожні 1-2 тижні
натрію	Цю схему лікування слід застосовувати щодо інших препаратів, які суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні

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

Початкова доза Епілепталу® для лікування типових абсансів становить 0,3 мг/кг маси тіла/добу за 1-2 прийоми протягом 2 тижнів, потім приймають 0,6 мг/кг маси тіла/добу за 1-2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. У подальшому дозу підвищують на 0,6 мг/кг маси тіла кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг маси тіла /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.

#### Комбінована терапія

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

Для пацієнтів, які приймають вальпроат (окремо або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза Епілепталу® 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 Епілепталу® 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 індують або пригнічують глюкуронізацію

ламотриджину (див. «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза Епілепталу® 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.

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

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

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

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

Для дітей, які приймають інші протиепілептичні препарати або інші препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), початкова доза Епілепталу® становить 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу слід збільшувати (максимально на 1,2 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Середня підтримуюча доза становить 5-15 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми (максимально 400 мг/добу).

Для дітей, які приймають інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза Епілепталу® становить 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 маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг/добу.

Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

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

**Таблиця 2. Рекомендована схема лікування епілепсії у дітей віком від 2 до 12 років (загальна добова доза в мг/кг маси тіла)**

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 індують 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

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

Слід мати на увазі, що враховуючи відсутності таблеток Епілептал<sup>®</sup> у дозі 2 мг правильно розпочати лікування дітям з масою тіла менше 7 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.* Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати.

Епілептал<sup>®</sup> 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, оскільки ефективність застосування Епілептал<sup>®</sup> 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	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми) (максимальна добова доза 200 мг)
б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати: – з фенітоїном, – з карбамазепіном, – з фенобарбіталом, – з примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (за 2 прийоми)	200 мг (за 2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на 7-й тиждень (за 2 прийоми)
в) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не пригнічують або 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.

Стабілізаційну дозу можна змінювати залежно від клінічної відповіді.

Схема досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози (стабілізаційна доза може змінюватися залежно від клінічної відповіді).

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

Початкова доза – 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.*

Початкова доза – 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 індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину* (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початковою дозою для цих пацієнтів є 25 мг 1 раз на добу 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 застосовувались дози 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 <sup>а</sup>	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 <sup>б</sup>	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 суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину <sup>в</sup>	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.

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

<sup>а</sup>Необхідну стабілізаційну дозу ламотриджину потрібно подвоїти і зберігати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.

<sup>б</sup>Дозу ламотриджину потрібно поступово зменшувати протягом 3 тижнів після припинення прийому препаратів, що індукують глюкуронізацію;

в Потрібно зберігати дозу, досягнуту після режиму її підвищення.

Схема зміни добового дозування Епілепталу® для пацієнтів з біполярними розладами при додатковому призначенні 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. Схема зміни 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 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 схему збільшення дози, яка рекомендується для супутнього застосування вальпроату.

Припинення прийому ламотриджину пацієнтам 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.

Повторний початок лікування

Коли пацієнту, який припинив лікування, призначають повторно лікування Епілепталом®, 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. Якщо 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 внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

#### Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів

##### *Жінки, які приймають гормональні контрацептиви*

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

Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи у схему збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів необхідності 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 пацієнок, 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 дозу ламотриджину збільшувати від 50 до 100 мг/добу кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не має перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю таке збільшення дози не буде необхідним.

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

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50 % дозову 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 лікування не буде призначене по іншому.

*Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром.* Хоча застосування атазанавіру/ритонавіру зменшує концентрацію ламотриджину у плазмі крові, змінювати рекомендовані схеми збільшення дозування Епілепталу® базуючись на застосуванні атазанавіру/ритонавіру не потрібно. Збільшення дози препарату має базуватися на рекомендаціях залежно від схем застосування Епілепталу®: або Епілептал® додається до вальпроату (інгібітору глюкуронізації ламотриджину), або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або Епілептал® додається у разі відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.

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

*Хворі літнього віку (від 65 років).* Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів молодшого віку.

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

*З боку шкіри та підшкірних тканин:* шкірні висипання. Шкірні висипання мали макуло-папульозний



характер, частіше виникали протягом 8 тижнів від початку лікування та зникали після припинення прийому ламотриджину. Повідомлялося про виникнення тяжких життєвонебезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча більшість пацієнтів одужали після припинення прийому препарату, у деяких з них залишилися 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. «З боку імунної системи»).

*З боку крові та лімфатичної системи:* гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), лімфаденопатія.

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

*З боку імунної системи:* синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганна недостатність. Також повідомлялося про висипання як частину синдрому гіперчутливості, який супроводжувався різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть у разі відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити застосування Епілепталу®.

*Психічні порушення:* агресивність, дратівливість, тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, атаксія, ністагм, асептичний менінгіт (див. «Особливості застосування»), тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, збільшення частоти нападів; загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні розлади та хореоатетоз у хворих із цією патологією.

*З боку органів зору:* диплопія, пелена перед очима, кон'юнктивіт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* нудота, блювання, діарея.

*З боку гепатобіліарної системи:* 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.

*З боку опорно-рухової системи та сполучних тканин:* артралгія, вовчакоподібні реакції.

*Загальні розлади:* підвищена втомлюваність, 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 повідомлялося 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 у цілому

Жінкам репродуктивного віку слід звернутися за порадою до лікаря. Під час планування вагітності необхідність лікування протиепілептичними засобами слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію, які вже лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини.

Ризик виникнення вроджених аномалій у дітей матерів, які лікувалися протиепілептичними лікарськими засобами, вищий порівняно з таким у загальній популяції приблизно на 3 %. Найпоширенішими дефектами, про які були повідомлення, становили розщілина 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, у разі можливості, використовувати монотерапію.

#### Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину

Були отримані постмаркетингові дані з кількох проспективних реєстрів з участю понад 2000 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності. Загалом за цими даними не було свідчень вагального збільшення ризику виникнення більшості вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомлялося про збільшений ризик виникнення такої вродженої вади як ізольована розщілина ротової порожнини. За даними контрольного дослідження не було продемонстровано збільшення ризику розвитку ізольованої розщілини ротової порожнини порівняно з іншими вадами після застосування ламотриджину. У разі необхідності терапії епілепталом® у період вагітності слід застосовувати найменші можливі терапевтичні дози.

Даних про застосування 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, епілептал® можна призначати у період 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 у період вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину у період вагітності, що потенційно збільшувало ризик втрати контролю за нападами. Після народження дитини рівень ламотриджину може швидко збільшитися з потенційним ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому рівень ламотриджину у сироватці крові слід перевіряти перед, у період вагітності та після пологів. У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

#### Період годування груддю

Повідомлялося, що ламотриджин проникає у грудне молоко у варіабельних концентраціях. При цьому рівень ламотриджину у немовляти може досягати 50 % відповідного рівня матері. Тому у деяких дітей, які знаходились на грудному годуванні, 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.***

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

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

#### ***Особливості застосування.***

***Шкірні реакції.*** Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, таких як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз, що потребували госпіталізації та припинення лікування епілепталом®. Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна.

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

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 Епілепталу®<sup>®</sup>, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, якщо 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, лімфаденопатію, 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. Ранні ознаки синдрому гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити прийом Епілепталу®<sup>®</sup>.

Асептичний менінгіт, який є одним із симптомів гіперчутливості, у більшості випадків має зворотний 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, призначати ламотриджин повторно не можна.

*Суїцидальний ризик.* 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; у випадку появи таких ознак хворі й ті, хто доглядає за ними, повинні звернутися за медичною допомогою.

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 ламотриджином.

*Біполярні розлади.* За пацієнтами, які лікуються Епілепталом®<sup>®</sup> з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати у разі клінічного погіршення (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 збільшитися ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного нагляду під час лікування.

Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, слід попереджати про необхідність спостереження при будь-якому погіршенні їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появи суїцидальних намірів / поведінки або схильністю до самоушкодження для того, щоб негайно звернутися по медичну допомогу при виникненні цих симптомів. У таких випадках слід внести корективи до терапевтичного режиму або навіть припинити лікування.

*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.

*Прийом гормональних контрацептивів.*

*Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину*

Були отримані дані, що комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг збільшує виведення

ламотриджину приблизно у 2 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 2 рази). У жінок, які ще не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви (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 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 було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелу та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом з гормональними контрацептивами (комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 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 плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищезазначеним шляхом. Тому застосування Епілепталу® із субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з дофетилідом, не рекомендується.

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

*Ниркова недостатність* У дослідженнях одноразової дози у пацієнтів із термінальними стадіями ниркової недостатності 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.* Епілептал® не призначають пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин.

*Розвиток у дітей.* Даних стосовно впливу ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, формування когнитивних, емоційних та поведінкових функцій немає.

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

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

Є дані, що відповідь на лікування комбінацією з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування комбінацією протиепілептичних засобів, що не індукують ферменти. Причина цього невідома.

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

#### *Біполярні розлади*

*Діти.* Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей з великими депресивними розладами та іншими психіатричними розладами.

**Фертильність.** Застосування ламотриджину у ході репродуктивних досліджень на тваринах не порушувало фертильності. Даних про вплив ламотриджину на фертильність у людей немає.

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

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

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

Ефект ламотриджину, пов'язаний з координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого при застосуванні плацебо. При прийомі ламотриджину повідомлялося про 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 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 лікарських засобів на печінкові ферменти**

Лікарські засоби, які значно пригнічують печінкові ферменти	Лікарські засоби, 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 /левоноргестрел**	Літій Бупропіон Оланзапін Окскарбазепін Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонізамід Арипіпразол

\* див. розділ «Спосіб застосування та дози»

\*\* 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 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 звичайно зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну з участю здорових дорослих добровольців, але зменшення дози вивчено не було.

У ході досліджень з участю здорових дорослих добровольців, які приймали дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин, у свою чергу, не змінював метаболізм окскарбазепіну.

У ході досліджень з участю здорових добровольців 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. 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 крові, 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 застосовували 2 рази на день протягом 6 днів 20 пацієнтам, фармакокінетика літію не змінилась.

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

У ході досліджень з 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 ході досліджень з участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону з ламотриджином у 12 з 14 добровольців повідомлялося про виникнення сонливості порівняно з 1 на 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У ході клінічного дослідження з участю 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин ( $\geq 100$  мг/день), дозу арипіпразолу було збільшено з 10 мг/день до 30 мг/день протягом 7 днів та застосовували 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, 2-N-

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, сертралін 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/левоноргестрел 150 мкг, було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що, у свою чергу, спричинило зменшення площі під кривою «концентрація-час» та  $C_{max}$  ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. Концентрація ламотриджину в сироватці крові 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 контрацептива. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелу, що, у свою чергу, спричинило зменшення площі під кривою «концентрація-час» та  $C_{max}$  левоноргестрелу в середньому на 19 % та 12 % відповідно. Вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення яєчникової 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 рівнів сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелу на активність яєчникової овуляції невідомий (див. розділ «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину в добовій дозі понад 300 мг не досліджували. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводили.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами

У ході досліджень з участю 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 «Особливості застосування»).

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

За даними досліджень з 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 «Особливості застосування»).

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  $\mu$ M та 186  $\mu$ M відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Взаємодія із залученням лабораторних тестів

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

## **Фармакологічні властивості.**

**Фармакодинаміка.** Ламотриджин – протисудомний препарат, блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації. Блокує надлишкове вивільнення нейромедіаторів, головним чином глутамінової кислоти – «збуджуючої» амінокислоти, яка відіграє ключову роль у розвитку епілептичних нападів.

**Фармакокінетика.** Після застосування внутрішньо швидко і повністю всмоктується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години, час її досягнення може збільшуватися після вживання їжі без зміни ступеня абсорбції. Має лінійний фармакокінетичний профіль при прийманні до 450 мг. Зв'язування з білками плазми – близько 55 %. Об'єм розподілу – 0,92-1,22 л/кг. Метаболізується у печінці за участю ферменту глюкуронілтрансферази з утворенням N-глюкуроніду. Кліренс у дорослих становить у середньому 39±14 мл/хв, період напіввиведення – 29 годин незалежно від дози препарату. Проникає у грудне молоко в концентрації, яка досягає 40-60 % від концентрації у плазмі крові. Виводиться головним чином у вигляді метаболітів (глюкуронідів) та частково (менше 10 %) у незмінному вигляді з сечею, близько 2 % – з фекаліями. При одночасному застосуванні з препаратами, що індукують мікросомальні окислювальні ферменти печінки, період напіввиведення скорочується приблизно до 14 годин, при сполученні з препаратами вальпроєвої кислоти (інгібують мікросомальні окислювальні ферменти печінки) – зростає до 70 годин. Ламотриджин не впливає на фармакокінетику інших протиепілептичних препаратів.

У дітей до 12 років кліренс ламотриджину, розрахований за масою тіла, вищий, ніж у дорослих, період напіввиведення менший. Найбільш високий кліренс у дітей до 5 років. У молодих пацієнтів та у пацієнтів літнього віку істотних відмінностей кліренса не спостерігається.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю середні значення кліренса становлять 0,42 мл/хв/кг, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі – 0,33 мл/хв/кг між сеансами гемодіалізу та 1,57 мл/хв/кг під час гемодіалізу; середні значення періоду напіввиведення – 42,9 години, 57,4 та 13 годин відповідно.

Протягом 4-годинного сеансу гемодіалізу виводиться близько 20 % ламотриджину.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого, середнього та тяжкого ступеня (класи А, В і С за Чайлдом-П'ю) середні значення кліренсу становлять 0,31, 0,24 та 0,1 мл/хв/кг відповідно.

### **Фармацевтичні характеристики.**

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

**Термін придатності.** 3 роки.

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

### **Умови зберігання.**

Зберігати у захищеному від світла місці при температурі не вище 25°C. Зберігати у недоступному для дітей місці.

### **Упаковка.**

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

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.** ПАТ «Фармак».

### **Місцезнаходження.**

Україна, 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.