

29876 (881 - 0)
102/103

BỘ Y TẾ
CỤC QUẢN LÝ DƯỢC
ĐÃ PHÊ DUYỆT
Lần đầu: 24/7/2019



Số lô SX, ngày sản xuất (dd-mm-yyyy) và hạn dùng (dd-mm-yyyy) sẽ được in lên hộp trong quá trình sản xuất

Dj

Vị trí dán tem nhập khẩu

Manufactured by/ Sản xuất tại:
GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.
189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland/ Ba Lan

DNNK:

Indications, contra-indications, administration and other information: please see enclosed leaflet

Carefully read enclosed leaflet before use
Keep out of the sight and reach of children

Specification: Manufacturer's.
Do not store above 30°C.
Keep dry.

Trade marks are owned by or licensed to GSK group of companies.

Chỉ định, chống chỉ định, cách dùng và các thông tin khác: để nghị xem tờ hướng dẫn sử dụng kèm theo.

Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Để xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em

Tiêu chuẩn chất lượng: TCSS.
Không bảo quản quá 30°C.
Bảo quản nơi khô ráo.

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho Tập đoàn GSK.

DO NOT ACCEPT IF SECURITY SEAL IS MISSING OR BROKEN

© 2018 GSK group of companies or its licensor.

Số lot SKILOT:
NSX/HMD:
HD/EXP:



Pharma code Ref. No. 5024

Lamictal 25 mg
Lamotrigine

122145

Rx THUỐC KÈ ĐƠN

Lamictal 25 mg
Lamotrigine

Mỗi viên nén có chứa Lamotrigine 25 mg
Hộp 3 vỉ x 10 viên nén

SĐK: VN-

gsk

Box of 3 blisters x 10 tablets

TEM BẢO AN TOÀN NGƯỜI TIÊU DÙNG

Pharma code Ref. No. 5024



Rx

LAMICTAL

Lamotrigine



Thuốc này chỉ dùng theo đơn thuốc
Để xa tầm nhìn và tầm với của trẻ em
Đọc kỹ hướng dẫn sử dụng trước khi dùng
Nếu cần thêm thông tin xin hỏi ý kiến bác sỹ

THÀNH PHẦN CÔNG THỨC THUỐC

Thành phần hoạt chất:

LAMICTAL 25 mg: Mỗi viên chứa 25 mg lamotrigine.

LAMICTAL 50 mg: Mỗi viên chứa 50 mg lamotrigine.

LAMICTAL 100 mg: Mỗi viên chứa 100 mg lamotrigine.

Thành phần tá dược: Lactose, cellulose vi tinh thể, povidone, natri hồ tinh bột glycolat, oxid sắt vàng (E172) và magnesi stearat.

DẠNG BÀO CHẾ

Viên nén.

LAMICTAL 25 mg: Viên nén màu nâu vàng nhạt, không có đường bẻ thuốc, nhiều cạnh, hình elip, một mặt dập chữ "GSEC7" và mặt kia dập số "25".

LAMICTAL 50 mg: Viên nén màu nâu vàng nhạt, không có đường bẻ thuốc, nhiều cạnh, hình elip, một mặt dập chữ "GSEE1" và mặt kia dập số "50".

LAMICTAL 100 mg: Viên nén màu nâu vàng nhạt, không có đường bẻ thuốc, nhiều cạnh, hình elip, một mặt dập chữ "GSEE5" và mặt kia dập số "100".

CHỈ ĐỊNH

ĐỘNG KINH

- **Người lớn (trên 12 tuổi)**

LAMICTAL được chỉ định dùng phối hợp hoặc đơn trị liệu trong điều trị động kinh cục bộ và động kinh toàn thể, kể cả những cơn co cứng-co giật và những cơn co giật trong hội chứng Lennox-Gastaut.

- **Trẻ em (từ 2 đến 12 tuổi)**

LAMICTAL được chỉ định như trị liệu phối hợp trong điều trị động kinh cục bộ và động kinh toàn thể, kể cả những cơn co cứng-co giật và những cơn co giật trong hội chứng Lennox-Gastaut.

Sau khi kiểm soát được động kinh bằng trị liệu phối hợp, có thể ngừng dùng các thuốc chống động kinh kết hợp và bệnh nhân tiếp tục dùng đơn trị liệu bằng LAMICTAL.

LAMICTAL được chỉ định dùng đơn trị liệu cho những cơn vắng ý thức điển hình.

RỐI LOẠN LƯỢNG CỰC

- **Người lớn (từ 18 tuổi trở lên)**

LAMICTAL được chỉ định để phòng ngừa các đợt thay đổi tính khí ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, chủ yếu là phòng ngừa các cơn trầm cảm.

LIỀU DÙNG VÀ CÁCH DÙNG

Nên nuốt cả viên nén LAMICTAL, không được nhai hoặc nghiền.

Nếu không thể chia liều LAMICTAL đã được tính toán thành nhiều viên có hàm lượng thấp hơn cho bệnh nhân (như sử dụng cho trẻ (chỉ bị động kinh) hoặc những bệnh nhân suy gan) thì nên sử dụng mức liều bằng với hàm lượng thấp gần nhất của những viên thuốc nguyên.

Tái điều trị

Khi điều trị lại bằng LAMICTAL cho những bệnh nhân đã ngừng dùng LAMICTAL vì bất kỳ lý do nào, bác sĩ nên đánh giá sự cần thiết của việc tăng liều duy trì do nguy cơ phát ban nặng liên quan đến dùng liều khởi đầu cao và vượt quá quy định tăng liều LAMICTAL (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Thời gian ngừng dùng thuốc càng dài thì càng nên cân nhắc hơn khi tăng liều đến liều duy trì. Nhìn chung nên tăng liều theo lịch trình thích hợp đến liều duy trì nếu thời gian ngừng dùng LAMICTAL vượt quá 5 lần thời gian bán hủy (xem *Đặc tính dược động học*).

Không nên tái sử dụng LAMICTAL cho những bệnh nhân ngừng dùng thuốc do phát ban liên quan đến việc sử dụng LAMICTAL trước đó trừ khi lợi ích thu được vượt trội nguy cơ.

ĐỘNG KINH

Nên cân nhắc đến tác động có thể xảy ra trên dược động học của lamotrigine khi ngừng dùng đồng thời các thuốc chống động kinh để dùng đơn trị liệu bằng LAMICTAL hoặc thêm các thuốc chống động kinh khác vào phác đồ điều trị chứa lamotrigine (xem phần *Tương tác*).

Liều dùng trong đơn trị liệu động kinh

- **Người lớn (trên 12 tuổi) (xem Bảng 1)**

Liều khởi đầu của LAMICTAL trong đơn trị liệu là 25 mg, một lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg, một lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa từ 50 đến 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần. Một vài bệnh nhân cần dùng 500 mg LAMICTAL/ngày để đạt được đáp ứng như mong đợi.

- **Trẻ em (2 tuổi đến 12 tuổi) (xem Bảng 2)**

Liều khởi đầu của LAMICTAL trong đơn trị liệu điều trị cơn vắng ý thức điển hình là 0,3 mg/kg thể trọng/ngày uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần trong 2 tuần, tiếp theo là 0,6 mg/kg/ngày dùng một lần hoặc chia làm 2 lần trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa là 0,6 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 1 đến 10 mg/kg/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần, tuy nhiên một vài bệnh nhân có cơn vắng ý thức điển hình cần liều cao hơn để đạt được đáp ứng mong đợi.

Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều tăng dần sau đó (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Liều dùng trong điều trị động kinh dùng phối hợp

07

- **Người lớn (trên 12 tuổi) (xem Bảng 1)**

Ở những bệnh nhân đang uống valproate cùng/không cùng với thuốc chống động kinh khác, liều khởi đầu của LAMICTAL là 25 mg, uống cách ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 25 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa là 25 đến 50 mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần.

Ở những bệnh nhân đang dùng kết hợp các thuốc chống động kinh khác hoặc các thuốc khác (xem *Tương tác thuốc*) cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine cùng/không cùng với các thuốc chống động kinh khác (ngoại trừ valproate), liều khởi đầu của LAMICTAL là 50 mg x 1 lần/ngày trong 2 tuần, sau đó là 100 mg/ngày, chia 2 lần, dùng trong 2 tuần.


Sau đó nên tăng liều, tối đa là 100 mg mỗi 1-2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 200 đến 400 mg/ngày, chia 2 lần.

Một vài bệnh nhân cần dùng 700 mg LAMICTAL/ngày để đạt được đáp ứng như mong đợi.

Ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem *Tương tác thuốc*), liều LAMICTAL khởi đầu là 25 mg x 1 lần/ngày, trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg x 1 lần/ngày, trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa 50 đến 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 100 đến 200 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia hai lần.

Bảng 1: Phác đồ điều trị đề nghị trong điều trị ĐỘNG KINH cho người trên 12 tuổi

Phác đồ điều trị	Tuần 1 + 2	Tuần 3 + 4	Liều duy trì
------------------	------------	------------	--------------

		25 mg (1 lần/ngày)	50 mg (1 lần/ngày)	100 - 200 mg (1 lần/ngày hoặc chia 2 lần/ngày). Để đạt liều duy trì, có thể tăng liều 50 - 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần.
		12,5 mg (dùng 25 mg cách ngày)	25 mg (1 lần/ngày) 	100 - 200 mg (1 lần/ngày hoặc chia 2 lần/ngày) Để đạt liều duy trì, có thể tăng liều 25 - 50 mg mỗi 1 đến 2 tuần.
Điều trị kết hợp, không cùng với valproate	Nên sử dụng liều này với: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Hoặc với thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine (xem <i>Tương tác thuốc</i>)	50 mg (1 lần/ngày)	100 mg (chia 2 lần/ngày)	200 - 400 mg (chia 2 lần) Để đạt liều duy trì, có thể tăng liều 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần
	Liều dùng này nên dùng với các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem <i>Tương tác thuốc</i>)	25 mg (1 lần/ngày)	50 mg (1 lần/ngày)	100 - 200 mg (1 lần/ngày hoặc chia 2 lần) Để đạt liều duy trì, có thể tăng liều 50 - 100 mg mỗi 1 đến 2 tuần.
Nên sử dụng phác đồ điều trị như đề nghị cho LAMICTAL kết hợp với valproate cho những bệnh nhân đang dùng thuốc chống động kinh mà chưa biết có tương tác dược động học với LAMICTAL hay không (xem <i>Tương tác thuốc</i>).				

Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều tăng dần sau đó (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- **Trẻ em (2 đến 12 tuổi) (xem Bảng 2)**

Những bệnh nhân đang dùng valproate cùng/không cùng các thuốc chống động kinh khác, liều khởi đầu của LAMICTAL là 0,15 mg/kg thể trọng/ngày, 1 lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 0,3 mg/kg/ngày, 1 lần/ngày trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa là 0,3 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 1 đến 5 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, tối đa là 200 mg/ngày.

Ở những bệnh nhân đang dùng kết hợp các thuốc chống động kinh hoặc các thuốc khác (xem phần *Tương tác thuốc*) cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine cùng/không cùng với các thuốc chống động kinh khác (ngoại trừ valproate), liều khởi đầu của LAMICTAL là 0,6 mg/kg thể trọng/ngày, chia 2 lần, trong 2 tuần, tiếp theo là 1,2 mg/kg/ngày, chia 2 lần, trong 2 tuần. Sau đó nên tăng liều, tối đa là 1,2 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 5 đến 15 mg/kg/ngày chia 2 lần, tối đa là 400 mg/ngày.

Ở những bệnh nhân dùng các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần *Tương tác thuốc*), liều khởi đầu của LAMICTAL là 0,3 mg/kg thể trọng/ngày, uống 1 lần hoặc chia làm 2 lần, trong 2 tuần, tiếp theo là 0,6 mg/kg/ngày uống 1 lần hoặc chia 2 lần trong 2 tuần. Sau đó, nên tăng liều, tối đa 0,6 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần cho đến khi đạt được đáp ứng tối ưu. Liều duy trì thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 1 đến 10 mg/kg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần, liều tối đa là 200 mg/ngày.

Để đảm bảo liều điều trị được duy trì, cần theo dõi cân nặng của trẻ và điều chỉnh liều khi trẻ thay đổi cân nặng.

Bảng 2: Phác đồ điều trị được đề nghị trong điều trị ĐỘNG KINH cho trẻ từ 2 đến 12 tuổi (tổng liều mỗi ngày tính theo mg/kg thể trọng/ngày).

Phác đồ điều trị	Tuần 1 - 2	Tuần 3 - 4	Liều duy trì	
Đơn trị liệu cơn vắng ý thức điển hình	0,3 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần)	0,6 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần)	Tăng thêm 0,6 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần để đạt đến liều duy trì 1-10 mg/kg/ngày (chia 1 hoặc 2 lần) đến tối đa 200 mg/ngày	
Điều trị kết hợp với valproate mà không cần lưu ý đến các thuốc dùng đồng thời khác	0,15 mg/kg* (1 lần/ngày)	0,3 mg/kg (1 lần/ngày)	Tăng 0,3 mg/kg mỗi 1 đến 2 tuần để đạt được liều duy trì 1-5 mg/kg/ngày (chia 1 hoặc 2 lần) đến tối đa 200 mg/ngày.	
Điều trị kết hợp,	Nên sử dụng liều này với:	0,6 mg/kg (chia 2 lần)	1,2 mg/kg (chia 2 lần)	Tăng 1,2 mg/kg mỗi 1 - 2 tuần để đạt được liều duy

không dùng valproate	Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Hoặc với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine khác (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>).			tri 5-15 mg/kg/ngày (chia 1 hoặc 2 lần) đến tối đa 400 mg/ngày.
	Nên sử dụng liều này với các thuốc không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)	0,3 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần)	0,6 mg/kg (chia 1 hoặc 2 lần)	Tăng 0,6 mg/kg mỗi 1 - 2 tuần để đạt được liều duy trì 1-10 mg/kg/ngày (chia 1 hoặc 2 lần) đến tối đa 200 mg/ngày.

Nên sử dụng phác đồ điều trị như đề nghị cho lamotrigine kết hợp với valproate cho những bệnh nhân đang dùng thuốc chống động kinh mà chưa biết có tương tác dược động học với lamotrigine hay không (xem phần *Tương tác thuốc*).

Nếu liều lamotrigine mỗi ngày được tính là 1 đến 2 mg ở những bệnh nhân đang dùng valproate thì có thể uống 2 mg cách ngày trong 2 tuần đầu tiên. Không nên dùng LAMICTAL nếu liều lamotrigine mỗi ngày được tính cho những bệnh nhân đang dùng valproate thấp hơn 1 mg.

Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều tăng dần sau đó (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Những bệnh nhân từ 2 đến 6 tuổi có thể sẽ cần liều duy trì ở giới hạn cao của liều đề nghị.

Động kinh – Đơn trị liệu và Điều trị phối hợp

- **Trẻ dưới 2 tuổi**

Lamotrigine chưa được nghiên cứu dùng đơn trị liệu ở trẻ dưới 2 tuổi hay điều trị kết hợp ở trẻ nhỏ hơn 1 tháng tuổi. Chưa biết tính an toàn và hiệu quả của lamotrigine trong điều trị phối hợp động kinh cục bộ ở trẻ em từ 1 tháng tuổi đến 2 tuổi (xem *Các Nghiên Cứu Lâm Sàng*). Do đó không nên dùng LAMICTAL cho trẻ dưới 2 tuổi.

RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC

- **Người lớn (từ 18 tuổi trở lên)**


Do nguy cơ phát ban, không nên vượt quá liều khởi đầu và liều tăng dần sau đó (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).


LAMICTAL được đề nghị để sử dụng cho bệnh nhân rối loạn lưỡng cực có nguy cơ bị cơn trầm cảm trong tương lai.

Nên tuân theo liệu trình chuyển đổi sau đây để ngăn tái phát cơn trầm cảm. Liệu trình chuyển đổi liên quan đến việc tăng liều LAMICTAL đến liều duy trì ổn định trong 6 tuần (xem Bảng 3) sau đó có thể ngừng các thuốc hướng tâm thần và/hoặc thuốc chống động kinh, nếu có chỉ định lâm sàng (xem Bảng 4).

Nên xem xét điều trị bổ sung để ngăn ngừa các cơn hưng cảm do chưa xác nhận hiệu quả của LAMICTAL trong chứng hưng cảm.

Bảng 3: Chế độ tăng liều được đề nghị đến tổng liều duy trì ổn định mỗi ngày cho người lớn (18 tuổi trở lên) trong điều trị RỐI LOẠN LƯƠNG CỰC

Phác đồ điều trị	Tuần 1 - 2	Tuần 3 - 4	Tuần 5	Liều ổn định cần đạt được (tuần 6)**
a) Điều trị bổ sung với các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine như valproate	12,5 mg (uống 25 mg cách ngày)	25 mg (1 lần/ngày)	50 mg (chia 1 hoặc 2 lần/ngày)	100 mg (chia 1 hoặc 2 lần/ngày) (liều tối đa là 200 mg/ngày)
b) Điều trị bổ sung với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine ở những bệnh nhân KHÔNG dùng thuốc ức chế như valproate. Nên dùng chế độ liều này với: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Hoặc với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine khác (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)	50 mg (1 lần/ngày) 	100 mg (chia 2 lần/ngày)	200 mg (chia 2 lần/ngày)	300 mg trong tuần 6, tăng đến 400 mg/ngày nếu cần thiết trong tuần thứ 7 (chia 2 lần/ngày)
c) Đơn trị liệu với LAMICTAL HOẶC điều trị bổ sung ở	25 mg (1 lần/ngày)	50 mg (chia 1)	100 mg (chia 1)	200 mg (từ 100 đến 400 mg)

những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác mà không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)		hoặc 2 lần/ngày) 	hoặc 2 lần/ngày)	(chia 1 hoặc 2 lần/ngày)
LƯU Ý: Ở những bệnh nhân đang uống các thuốc chống động kinh mà hiện chưa biết được có tương tác dược động học với lamotrigine hay không thì nên tăng liều LAMICTAL như đề nghị khi kết hợp với valproate.				

** Liều ổn định cần đạt được sẽ thay đổi tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng.

a) Điều trị kết hợp với các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine như valproate

Ở những bệnh nhân dùng kết hợp các thuốc ức chế sự glucuronid hóa như valproate, liều khởi đầu của LAMICTAL là 25 mg, uống cách ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 25 mg một lần mỗi ngày trong 2 tuần. Nên tăng liều đến 50 mg mỗi ngày (1 lần hoặc chia 2 lần) trong tuần thứ 5. Liều thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 100 mg/ngày, uống 1 lần hoặc chia 2 lần. Tuy nhiên, có thể tăng đến liều tối đa mỗi ngày là 200 mg, tùy thuộc đáp ứng lâm sàng.

b) Điều trị phối hợp với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine ở những bệnh nhân KHÔNG dùng các thuốc ức chế như valproate. Nên dùng chế độ liều này với phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone và các thuốc khác có cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần *Tương tác thuốc*).

Ở những bệnh nhân hiện đang dùng các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine và KHÔNG dùng valproate, liều khởi đầu của LAMICTAL là 50 mg, 1 lần/ngày, trong 2 tuần, tiếp theo là 100 mg/ngày chia 2 lần, trong 2 tuần. Ở tuần thứ 5 nên tăng liều đến 200 mg/ngày, chia 2 lần. Có thể tăng liều đến 300 mg/ngày ở tuần thứ 6, tuy nhiên liều cần thiết thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 400 mg/ngày, chia 2 lần, liều này có thể được sử dụng từ tuần thứ 7.

c) Đơn trị liệu với LAMICTAL HOẶC điều trị kết hợp ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc khác mà không cảm ứng hoặc ức chế đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần *Tương tác thuốc*).

Liều LAMICTAL khởi đầu là 25 mg 1 lần/ngày trong 2 tuần, tiếp theo là 50 mg 1 lần/ngày (hoặc chia làm 2 lần/ngày) trong 2 tuần. Nên tăng liều đến 100 mg/ngày trong tuần thứ 5. Liều cần thiết thông thường để đạt được đáp ứng tối ưu là 200 mg/ngày uống 1 lần/ngày hoặc chia làm 2 lần/ngày. Tuy nhiên, trong các thử nghiệm lâm sàng thường dùng liều từ 100-400 mg.

Một khi đã đạt được liều ổn định duy trì hàng ngày cần thiết, có thể ngừng sử dụng các thuốc hướng thần khác như trình bày trong liệu trình về liều dưới đây (xem Bảng 4).

Bảng 4: Tổng liều duy trì ổn định mỗi ngày cho người lớn (18 tuổi trở lên) trong RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC sau khi ngừng dùng các thuốc hướng thần hoặc thuốc chống động kinh khác

Phác đồ điều trị	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3 trở đi *
a) Sau khi ngừng các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine như Valproate	Nhân đôi liều ổn định nhưng không vượt quá 100 mg/tuần Tức là, liều ổn định cần thiết 100 mg/ngày sẽ tăng trong tuần thứ 1 đến 200 mg/ngày	Duy trì liều này (200 mg/ngày) (chia 2 lần)	
b) Sau khi ngừng dùng các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine tùy thuộc liều ban đầu. Nên dùng chế độ liều này với: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Hoặc với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine khác (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)	400 mg	300 mg	200 mg
	300 mg	225 mg	150 mg
	200 mg	150 mg	100 mg
c) Sau khi ngừng dùng các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)	Duy trì liều cần thiết đạt được trong việc điều chỉnh liều (200 mg/ngày) (chia 2 lần) (khoảng liều từ 100 đến 400 mg)		
LƯU Ý: Ở những bệnh nhân đang dùng các thuốc chống động kinh khác mà hiện chưa biết có tương tác dược động học với lamotrigine hay không, chế độ điều trị đề nghị cho LAMICTAL là lúc đầu duy trì mức liều hiện tại và điều chỉnh liều LAMICTAL tùy theo đáp ứng lâm sàng.			

* Có thể tăng liều đến 400 mg/ngày nếu cần.

a) Sau khi ngừng các thuốc trong trị liệu phối hợp có ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine như valproate

Nên tăng liều LAMICTAL lên gấp đôi liều ổn định cần thiết ban đầu và duy trì ở liều này một khi ngừng sử dụng valproate.

b) Sau khi ngừng dùng các thuốc trong trị liệu phối hợp có cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine tùy thuộc liều duy trì ban đầu. Nên dùng chế độ liều này với phenytoin, carbamazepine, phenobarbital, primidone hoặc với các thuốc khác có cảm ứng sự glucuronid hóa LAMICTAL (xem phần *Tương tác thuốc*).

Nên giảm dần liều LAMICTAL trong 3 tuần khi ngừng sử dụng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa.

c) Sau khi ngừng dùng trị liệu phối hợp với các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần *Tương tác thuốc*).

Nên duy trì liều cần thiết đạt được trong quá trình tăng liều khi ngừng dùng thuốc khác.

Chỉnh liều dùng hàng ngày của LAMICTAL cho bệnh nhân RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC sau khi dùng thêm các thuốc khác

Không có kinh nghiệm lâm sàng nào về việc điều chỉnh liều dùng hàng ngày của LAMICTAL sau khi dùng thêm các thuốc khác. Tuy nhiên, dựa trên các nghiên cứu về tương tác thuốc, có thể sử dụng thuốc theo đề nghị dưới đây (xem Bảng 5 dưới đây):

Bảng 5: Điều chỉnh liều dùng hàng ngày của LAMICTAL cho người lớn (18 tuổi trở lên) trong RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC sau khi dùng thêm các thuốc khác

Phác đồ điều trị	Liều LAMICTAL ổn định đang dùng (mg/ngày)	Tuần 1	Tuần 2	Tuần 3 trở đi
(a) Bổ sung các thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine như valproate, tùy theo liều LAMICTAL ban đầu	200 mg	100 mg	Duy trì liều này (100 mg/ngày)	
	300 mg	150 mg	Duy trì liều này (150 mg/ngày)	
	400 mg	200 mg	Duy trì liều này (200 mg/ngày)	
(b) Bổ sung thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine ở những bệnh nhân KHÔNG uống valproate và phụ thuộc liều LAMICTAL ban đầu. Nên sử dụng chế độ liều này với: Phenytoin Carbamazepine Phenobarbital Primidone Hoặc với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine khác	200 mg	200 mg	300 mg	400 mg
	150 mg	150 mg	225 mg	300 mg
	100 mg	100 mg	150 mg	200 mg

(xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)				
(c) Bổ sung các thuốc khác không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần <i>Tương tác thuốc</i>)	Duy trì liều cần thiết đạt được trong việc điều chỉnh liều (200 mg/ngày) (khoảng liều từ 100 đến 400 mg)			
LƯU Ý: Ở bệnh nhân đang dùng các thuốc chống động kinh mà hiện chưa biết có tương tác dược động học với lamotrigine hay không, nên sử dụng phác đồ điều trị như khuyến cáo khi dùng LAMICTAL kết hợp với valproate.				

Ngừng dùng LAMICTAL ở những bệnh nhân người lớn rối loạn lưỡng cực

Trong các thử nghiệm lâm sàng, không thấy tăng tần suất, mức độ nặng hoặc loại tác dụng phụ sau khi ngừng đột ngột LAMICTAL so với giả dược. Do đó bệnh nhân có thể ngừng dùng LAMICTAL mà không cần giảm liều từng bước.

• Trẻ em và thanh thiếu niên (dưới 18 tuổi)

LAMICTAL không được chỉ định để điều trị rối loạn lưỡng cực ở trẻ em và thanh thiếu niên dưới 18 tuổi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chưa thiết lập tính an toàn và hiệu quả của LAMICTAL trong điều trị rối loạn lưỡng cực ở nhóm tuổi này. Do đó, không thể đưa ra hướng dẫn liều dùng.

ĐỀ NGHỊ CHUNG VỀ LIỀU CHO LAMICTAL Ở NHỮNG NHÓM BỆNH NHÂN ĐẶC BIỆT

• Phụ nữ dùng thuốc tránh thai chứa hormone

(a) Bắt đầu dùng LAMICTAL ở những bệnh nhân đang uống thuốc tránh thai chứa hormone:

Mặc dù đã biết thuốc tránh thai dạng uống làm tăng thanh thải lamotrigine (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*, và phần *Tương tác thuốc*), không cần thiết phải điều chỉnh liều khuyến cáo của LAMICTAL theo hướng dẫn tăng liều chỉ dựa trên việc sử dụng thuốc tránh thai chứa hormone. Nên tuân thủ việc tăng liều như đề nghị dựa trên việc sử dụng thêm lamotrigine với valproate (một thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine); hoặc với một thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine; hay khi dùng thêm LAMICTAL mà không sử dụng valproate hay một thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine (xem *Bảng 1 đối với động kinh* và *Bảng 3 đối với rối loạn lưỡng cực*).

(b) Bắt đầu dùng thuốc tránh thai chứa hormone ở những bệnh nhân đang dùng LAMICTAL liều duy trì và KHÔNG dùng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine:

Trong hầu hết các trường hợp, cần tăng liều duy trì của LAMICTAL đến mức gấp đôi (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *Tương tác thuốc*). Ngay khi bắt đầu sử dụng thuốc tránh thai chứa hormone, nên tăng thêm liều lamotrigine 50 – 100 mg/ngày mỗi

tuần tùy thuộc vào đáp ứng lâm sàng của từng bệnh nhân. Không nên vượt quá giới hạn tăng liều này trừ khi đáp ứng lâm sàng cho phép.

(c) Ngưng dùng thuốc tránh thai chứa hormone ở những bệnh nhân đang dùng LAMICTAL liều duy trì và KHÔNG dùng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine:

Trong hầu hết các trường hợp, cần giảm liều duy trì LAMICTAL đến 50% (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc* và phần *Tương tác thuốc*). Trừ khi đáp ứng lâm sàng không cho phép, nên giảm dần liều dùng hàng ngày của lamotrigine 50-100 mg mỗi tuần (với mức độ giảm liều mỗi tuần không vượt quá 25% tổng liều dùng hàng ngày) trong vòng 3 tuần.

• **Sử dụng với atazanavir/ritonavir**

Mặc dù đã biết atazanavir/ritonavir làm giảm nồng độ lamotrigine huyết tương (xem phần *Tương tác thuốc*), không cần thiết phải điều chỉnh liều khuyến cáo của LAMICTAL theo hướng dẫn tăng liều chỉ dựa trên việc sử dụng atazanavir/ritonavir. Nên tuân thủ việc tăng liều như đề nghị khi sử dụng LAMICTAL với valproate (một thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine), hoặc với một thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine; hay khi dùng thêm LAMICTAL mà không sử dụng valproate hay một thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine.

Với bệnh nhân đang dùng liều duy trì LAMICTAL và không dùng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa, có thể phải tăng liều LAMICTAL khi dùng thêm atazanavir/ritonavir, hoặc giảm liều LAMICTAL khi ngưng sử dụng atazanavir/ritonavir.

• **Người cao tuổi (trên 65 tuổi)**

Không cần điều chỉnh liều từ phác đồ đã đề nghị. Dược động học của LAMICTAL ở nhóm tuổi này không khác biệt đáng kể so với nhóm người lớn không cao tuổi.

• **Suy gan**

Liều khởi đầu, liều tăng tiếp theo và liều duy trì thường nên giảm khoảng 50% ở những bệnh nhân suy gan vừa (Child-Pugh độ B) và 75% ở bệnh nhân suy gan nặng (Child-Pugh độ C). Nên điều chỉnh liều tăng tiếp theo và liều duy trì tùy theo đáp ứng lâm sàng (xem phần *Đặc tính dược động học*).

• **Suy thận**

Nên thận trọng khi dùng LAMICTAL cho bệnh nhân suy thận. Đối với bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối, liều khởi đầu của LAMICTAL nên dựa trên phác đồ dùng thuốc chống động kinh của bệnh nhân; giảm liều duy trì có thể hiệu quả đối với những bệnh nhân suy chức năng thận đáng kể (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Để biết thêm thông tin chi tiết về dược động học (xem phần *Đặc tính dược động học*).

CHỐNG CHỈ ĐỊNH

Chống chỉ định dùng viên nén LAMICTAL cho bệnh nhân đã biết quá mẫn với lamotrigine hoặc với bất kỳ thành phần nào của thuốc.

CẢNH BÁO VÀ THẬN TRỌNG KHI DỪNG THUỐC

Ban trên da

Đã có báo cáo về phản ứng phụ trên da, thường xuất hiện trong vòng 8 tuần đầu sau khi bắt đầu điều trị bằng LAMICTAL. Phần lớn các ban này nhẹ và tự giới hạn, tuy nhiên cũng đã có báo cáo về ban nặng phải nhập viện và ngừng dùng LAMICTAL. Đó là những trường hợp phát ban đe dọa tính mạng như hội chứng Stevens-Johnson (SJS) và hoại tử biểu bì nhiễm độc (TEN) (xem phần *Tác dụng không mong muốn*).

Tỷ lệ ban nặng trên da khoảng 1/500 ở những bệnh nhân người lớn bị động kinh sử dụng liều đề nghị của LAMICTAL trong các thử nghiệm lâm sàng. Khoảng một nửa những trường hợp này có báo cáo hội chứng Stevens Johnson (1/1000).

Trong những thử nghiệm lâm sàng trên những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, tỷ lệ xuất hiện ban nặng khoảng 1/1000.

Nguy cơ xuất hiện ban trên da nặng ở trẻ em cao hơn ở người lớn.

Số liệu có sẵn từ nhiều nghiên cứu gợi ý tỷ lệ xuất hiện ban cần nhập viện ở trẻ là từ 1/300 đến 1/100.

Ở trẻ, biểu hiện khởi đầu của phát ban có thể bị nhầm với một nhiễm khuẩn, do đó thầy thuốc cần xem xét khả năng phản ứng thuốc ở trẻ khi xuất hiện các triệu chứng của phát ban và sốt trong 8 tuần điều trị đầu tiên.

Hơn nữa, nguy cơ chung của phát ban liên quan chặt chẽ với:

- Liều LAMICTAL khởi đầu cao và vượt quá hướng dẫn tăng liều khi điều trị bằng LAMICTAL (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).
- Sử dụng kết hợp với valproate (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Phải thận trọng khi sử dụng thuốc cho các bệnh nhân có tiền sử dị ứng hoặc phát ban khi dùng các thuốc chống động kinh khác do tần suất phát ban nhẹ sau khi điều trị bằng LAMICTAL cao hơn khoảng 3 lần ở những bệnh nhân này so với những người không có tiền sử dị ứng, phát ban.

Tất cả bệnh nhân phát ban (người lớn và trẻ em) nên được đánh giá ngay lập tức và ngừng dùng LAMICTAL ngay tức thì trừ khi những ban này rõ ràng không liên quan đến thuốc. Không nên tái sử dụng LAMICTAL cho những bệnh nhân đã ngừng sử dụng do phát ban liên quan đến điều trị LAMICTAL trước đó trừ khi lợi ích vượt trội nguy cơ.

Ban cũng được báo cáo như một phần của hội chứng quá mẫn kết hợp với các triệu chứng toàn thân khác nhau bao gồm sốt, bệnh hạch bạch huyết, phù mắt, các bất thường về máu và gan và viêm màng não vô khuẩn (xem phần *Tác dụng không mong muốn*). Hội chứng này có nhiều mức độ nặng khác nhau trên lâm sàng, và có thể dẫn đến đông máu nội mạch rải rác (DIC) và suy nhiều cơ quan dù hiếm gặp. Cần lưu ý rằng những biểu hiện sớm của phản ứng quá mẫn (như sốt, bệnh hạch bạch huyết) có thể xuất hiện ngay cả khi chưa rõ phát

ban. Nếu những dấu hiệu và triệu chứng trên xuất hiện nên đánh giá bệnh nhân ngay lập tức và ngừng dùng LAMICTAL nếu chưa xác định được nguyên nhân nào khác.

Trong nhiều trường hợp, viêm màng não vô khuẩn mất đi khi ngừng dùng thuốc, nhưng lại tái phát trong một số trường hợp tái phơi nhiễm với lamotrigine. Những triệu chứng do tái phơi nhiễm với lamotrigine nhanh chóng xuất hiện lại và thường nghiêm trọng hơn. Không nên dùng lại lamotrigine cho những bệnh nhân đã ngừng dùng do viêm màng não vô khuẩn có liên quan đến điều trị trước đó bằng lamotrigine.

Hội chứng thực bào tế bào máu (HLH)

HLH đã xảy ra ở bệnh nhân dùng LAMICTAL (xem *Tác dụng không mong muốn*). HLH là một hội chứng kích hoạt miễn dịch bệnh lý, có thể đe dọa tính mạng, đặc trưng bởi các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng như sốt, phát ban, các triệu chứng thần kinh, u lao to, hạch bạch huyết, chứng giảm tế bào, ferritin huyết thanh cao, tăng triglyceride máu và bất thường chức năng gan và đông máu. Các triệu chứng thường xảy ra trong vòng 4 tuần sau khi bắt đầu điều trị.

Ngay lập tức đánh giá các bệnh nhân mà tiến triển các dấu hiệu và triệu chứng này và cân nhắc chẩn đoán HLH. Nên ngừng dùng thuốc LAMICTAL trừ khi nguyên nhân bệnh khác được thiết lập.

Nguy cơ tự tử

Các triệu chứng của trầm cảm và/hoặc rối loạn lưỡng cực có thể xuất hiện ở bệnh nhân động kinh, và đã có bằng chứng về nguy cơ tự tử cao ở những bệnh nhân động kinh và rối loạn lưỡng cực.

25 – 50% bệnh nhân rối loạn lưỡng cực cố gắng tự tử ít nhất 1 lần, và các triệu chứng trầm cảm có thể nặng hơn và/hoặc xuất hiện ý muốn và có hành vi tự tử, dù có sử dụng hay không thuốc điều trị rối loạn lưỡng cực, kể cả LAMICTAL.

Có báo cáo về ý muốn và hành vi tự tử của những bệnh nhân điều trị với các thuốc chống động kinh khi dùng cho nhiều chỉ định, kể cả chỉ định điều trị động kinh và rối loạn lưỡng cực. Một phân tích gộp các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng với giả dược về các thuốc điều trị động kinh (kể cả lamotrigine) cho thấy tăng nhẹ nguy cơ có ý muốn và hành vi tự tử. Chưa biết cơ chế gây ra nguy cơ này và dữ liệu có sẵn không loại trừ khả năng tăng nguy cơ này khi dùng lamotrigine.

Do đó, nên theo dõi các dấu hiệu có ý muốn và hành vi tự tử của bệnh nhân. Nên khuyên bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) đến để được tư vấn về y khoa nếu xuất hiện các dấu hiệu có ý muốn hoặc hành vi tự tử.

Triệu chứng lâm sàng xấu đi trong rối loạn lưỡng cực

Cần theo dõi chặt chẽ các dấu hiệu lâm sàng xấu đi (kể cả việc xuất hiện các triệu chứng mới) và nguy cơ tự tử ở các bệnh nhân sử dụng LAMICTAL để điều trị rối loạn lưỡng cực,

đặc biệt là ở thời điểm bắt đầu đợt điều trị hoặc lúc thay đổi liều. Với một số bệnh nhân, như những người có tiền sử có hành vi hoặc ý định tự tử, người trẻ tuổi, và những bệnh nhân thể hiện ý định tự tử rõ trước khi bắt đầu điều trị, có thể gặp nguy cơ có ý định hoặc cố gắng tự tử cao hơn và cần được theo dõi chặt chẽ trong suốt quá trình điều trị.

Nên cảnh báo trước với bệnh nhân (và người chăm sóc bệnh nhân) cần phải theo dõi bất kỳ dấu hiệu nào xấu đi (kể cả việc xuất hiện triệu chứng mới) và/hoặc có sự xuất hiện ý định/hành vi tự tử hoặc có ý định tự làm tổn hại bản thân, và phải hỏi ý kiến của bác sĩ ngay lập tức khi các dấu hiệu này xuất hiện.

Nên cân nhắc thay đổi chế độ điều trị, có thể ngừng dùng thuốc, ở những bệnh nhân có dấu hiệu lâm sàng xấu đi (kể cả việc xuất hiện triệu chứng mới) và/hoặc có sự xuất hiện ý định/hành vi tự tử, đặc biệt khi các triệu chứng này nặng, xuất hiện đột ngột, hoặc chưa từng xuất hiện ở bệnh nhân.

Thuốc tránh thai chứa hormone

DH

Ảnh hưởng của thuốc tránh thai chứa hormone đến hiệu quả của LAMICTAL

Một phối hợp ethinylestradiol/levonorgestrel (30 microgram/150 microgram) đã được chứng minh là làm tăng thanh thải lamotrigine khoảng 2 lần, dẫn đến giảm nồng độ lamotrigine (xem phần *Tương tác thuốc*). Sau khi chuẩn độ, trong hầu hết các trường hợp, cần dùng lamotrigine liều duy trì cao hơn (đến gấp đôi) để đạt được đáp ứng điều trị tối đa. Ở những phụ nữ chưa dùng thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa lamotrigine và đang dùng thuốc tránh thai chứa hormone, bao gồm một tuần dùng thuốc không có hoạt tính (ví dụ “tuần không dùng thuốc”), nồng độ lamotrigine sẽ tăng từ từ, thoát qua trong tuần dùng thuốc không có hoạt tính. Nồng độ lamotrigine sẽ tăng cao hơn nếu đã tăng liều lamotrigine những ngày trước hoặc trong tuần dùng thuốc không có hoạt tính. Để có hướng dẫn về liều dùng xin xem phần “*Khuyến cáo chung về liều của LAMICTAL cho những nhóm bệnh nhân đặc biệt, và phần Liều dùng và Cách dùng*”.

Bác sĩ nên áp dụng biện pháp theo dõi lâm sàng thích hợp ở những phụ nữ bắt đầu hoặc ngừng dùng thuốc tránh thai chứa hormone trong thời gian dùng LAMICTAL và trong hầu hết các trường hợp, cần điều chỉnh liều lamotrigine.

Việc dùng các thuốc tránh thai đường uống khác và các trị liệu thay thế bằng hormone (HRT) chưa được nghiên cứu, mặc dù những thuốc này có thể tác động tương tự đến các thông số dược động học của lamotrigine.

Ảnh hưởng của LAMICTAL đến hiệu quả của thuốc tránh thai chứa hormone

Một nghiên cứu về tương tác thuốc ở 16 người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy rằng khi sử dụng kết hợp lamotrigine với một thuốc tránh thai chứa hormone (thuốc kết hợp ethinylestradiol/levonorgestrel) có gây tăng nhẹ độ thanh thải của levonorgestrel và thay đổi FSH và LH trong huyết thanh (xem phần *Tương tác thuốc*). Chưa biết ảnh hưởng của những thay đổi này đến sự rụng trứng. Tuy nhiên không thể loại trừ khả năng những thay đổi này

gây giảm hiệu quả của thuốc tránh thai ở một vài bệnh nhân dùng các chế phẩm chứa hormone cùng với LAMICTAL. Do đó, nên hướng dẫn bệnh nhân thông báo ngay những thay đổi trong kỳ kinh như lượng máu kinh.

Ảnh hưởng của lamotrigine trên chất nền vận chuyển cation hữu cơ 2 (OCT 2)

Lamotrigine là một chất ức chế bài tiết ống thận thông qua protein OCT 2 (xem phần *Tương tác thuốc*). Điều này có thể dẫn đến việc tăng nồng độ trong huyết tương của một số thuốc đào thải chủ yếu qua đường này. Không khuyến dùng đồng thời LAMICTAL với các chất OCT 2 có chỉ số điều trị hẹp như dofetilide.

Men khử dihydrofolate

Lamotrigine ức chế nhẹ men khử dihydrofolate, do đó có thể ảnh hưởng đến chuyển hóa folate khi điều trị kéo dài. Tuy nhiên, LAMICTAL không gây thay đổi đáng kể đến nồng độ haemoglobin, thể tích trung bình tế bào máu hoặc nồng độ folate trong huyết thanh hoặc trong hồng cầu khi điều trị ở người kéo dài đến 1 năm hoặc nồng độ folate trong hồng cầu khi dùng kéo dài đến 5 năm.

Suy thận

Nồng độ lamotrigine trong huyết tương không thay đổi đáng kể trong những nghiên cứu dùng liều duy nhất ở bệnh nhân suy thận ở giai đoạn cuối. Tuy nhiên dự đoán có sự tích lũy của chất chuyển hóa glucuronid; do đó nên thận trọng khi điều trị cho bệnh nhân suy thận.

Những bệnh nhân đang dùng các chế phẩm khác chứa lamotrigine

Không nên dùng LAMICTAL dạng viên nén cho những bệnh nhân hiện đang được điều trị với bất kỳ chế phẩm khác nào có chứa lamotrigine mà không có chỉ dẫn của bác sĩ.

ECG kiểu Brugada

Một mối liên hệ rất hiếm gặp với ECG kiểu Brugada đã được quan sát, mặc dù mối quan hệ nhân quả chưa được thiết lập. Do đó, cần thận trọng trước khi sử dụng LAMICTAL ở những bệnh nhân có hội chứng Brugada.

ĐỘNG KINH

Như các thuốc chống động kinh khác, ngừng sử dụng LAMICTAL đột ngột có thể gây những cơn co giật phản ứng. Nên giảm liều LAMICTAL một cách từ từ trong 2 tuần trừ khi cần ngừng đột ngột vì lý do an toàn (như phát ban).

Đã có báo cáo trong các y văn rằng các cơn co giật nặng bao gồm trạng thái động kinh có thể dẫn đến huỷ cơ vân, rối loạn chức năng đa cơ quan và đông máu nội mạch rải rác, đôi khi có thể gây tử vong. Đã xuất hiện các trường hợp tương tự khi dùng LAMICTAL.

RỐI LOẠN LƯỢNG CỰC

Trẻ em và thanh thiếu niên (dưới 18 tuổi)

Điều trị bằng thuốc chống trầm cảm có liên quan đến tăng nguy cơ có ý định và hành vi tự tử ở trẻ em và thanh thiếu niên bị trầm cảm nặng và có các rối loạn tâm thần khác.

TƯƠNG TÁC, TƯƠNG Kỵ CỦA THUỐC

Tương tác thuốc

Đã xác định được men uridine 5'-diphospho (UDP)-glucuronyl transferase (UGTs) chịu trách nhiệm chuyển hóa lamotrigine. Các thuốc có thể gây cảm ứng hoặc ức chế glucuronid hóa, do đó ảnh hưởng tới độ thanh thải của lamotrigine. Các chất cảm ứng trung bình hoặc mạnh men cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), mà cũng được biết là gây cảm ứng UGTs, có thể cũng làm tăng sự chuyển hóa của lamotrigine.

Các thuốc được chứng minh là có ảnh hưởng đáng kể về mặt lâm sàng tới sự chuyển hóa lamotrigine được liệt kê trong bảng 6. Hướng dẫn liều cụ thể đối với những thuốc này được cung cấp trong *Liều dùng và Cách dùng*.

Không có bằng chứng lamotrigine gây cảm ứng hoặc ức chế đáng kể về mặt lâm sàng các men cytochrome P450. Lamotrigine có thể cảm ứng chuyển hóa chính bản thân nó nhưng tác động này nhẹ và không gây ảnh hưởng đáng kể trên lâm sàng.

Bảng 6: Ảnh hưởng của các thuốc khác đến sự glucuronid hóa lamotrigine (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Các thuốc ức chế đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine	Các thuốc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine	Các thuốc không ức chế hoặc cảm ứng đáng kể sự glucuronid hóa lamotrigine
Valproate	Carbamazepine Phenytoin Primidone Phenobarbital Rifampicin Lopinavir/ritonavir Atazanavir/ritonavir* Phối hợp Ethinylestradiol/ levonorgestrel **	Lithium Bupropion Olanzapine Oxcarbazepine Felbamate Gabapentin Levetiracetam Pregabalin Topiramate Zonisamide Aripiprazole

	Lacosamide Perampanel
--	--------------------------

* Hướng dẫn về liều dùng: xem phần *Liều dùng và Cách dùng – Khuyến cáo chung về liều LAMICTAL ở các đối tượng đặc biệt*.

** Việc dùng các thuốc tránh thai đường uống khác và trị liệu thay thế bằng hormone chưa được nghiên cứu, mặc dù những thuốc này có thể tác động tương tự đến các thông số dược động học của lamotrigine; xem phần *Liều dùng và Cách dùng – Khuyến cáo chung về liều LAMICTAL ở các đối tượng đặc biệt* (phần hướng dẫn liều dùng cho phụ nữ đang dùng thuốc tránh thai chứa hormone) và phần *Cảnh báo và Thận trọng khi dùng thuốc– Thuốc tránh thai chứa hormone*.

• **Tương tác giữa các thuốc chống động kinh (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*)**

Valproate, thuốc ức chế sự glucuronid hóa lamotrigine, làm giảm chuyển hóa lamotrigine và tăng thời gian bán hủy trung bình của lamotrigine lên gần gấp đôi.

Một vài thuốc chống động kinh (như phenytoin, carbamazepine, phenobarbital và primidone) cảm ứng các men cytochrome P450, cũng gây cảm ứng UGTs và, do đó, làm tăng chuyển hóa lamotrigine.

Đã có báo cáo về các biểu hiện của hệ thần kinh trung ương bao gồm hoa mắt, thất điều vận động, nhìn đôi, nhìn mờ và buồn nôn ở những bệnh nhân dùng carbamazepine sau khi dùng LAMICTAL. Những biểu hiện này thường mất đi khi giảm liều carbamazepine. Đã gặp ảnh hưởng tương tự trong một nghiên cứu dùng lamotrigine và oxcarbazepine ở những người lớn tình nguyện khỏe mạnh nhưng chưa nghiên cứu về sự giảm liều.

Trong một nghiên cứu ở người lớn tình nguyện khỏe mạnh sử dụng 200 mg lamotrigine và 1.200 mg oxcarbazepine, cho thấy oxcarbazepine không ảnh hưởng đến chuyển hóa của lamotrigine và lamotrigine không ảnh hưởng đến chuyển hóa của oxcarbazepine.

Trong một nghiên cứu ở người tình nguyện khỏe mạnh, sử dụng felbamate (liều 1.200 mg hai lần mỗi ngày) phối hợp với LAMICTAL (100 mg hai lần/ngày trong 10 ngày) cho thấy không có ảnh hưởng lâm sàng liên quan tới dược động học của lamotrigine.

Dựa trên nghiên cứu phân tích hồi cứu về nồng độ huyết tương của các bệnh nhân điều trị với LAMICTAL trong cả 2 trường hợp dùng kết hợp hoặc không với gabapentin, cho thấy gabapentin không thay đổi độ thanh thải biểu kiến của lamotrigine.

Tương tác thuốc có thể có giữa levetiracetam và lamotrigine được nghiên cứu dựa trên đánh giá nồng độ trong huyết thanh của cả hai thuốc trong các nghiên cứu lâm sàng có kiểm chứng với giả dược. Các dữ liệu này cho thấy lamotrigine không ảnh hưởng đến dược động học của levetiracetam và levetiracetam không ảnh hưởng đến dược động học của lamotrigine.

Nồng độ đáy của lamotrigine trong huyết tương ở trạng thái ổn định không bị ảnh hưởng khi dùng kết hợp với pregabalin (200 mg 3 lần mỗi ngày). Không có tương tác dược động học giữa lamotrigine và pregabalin.

Topiramate không thay đổi nồng độ lamotrigine trong huyết tương. Sử dụng LAMICTAL làm tăng 15% nồng độ topiramate.

Trong một nghiên cứu trên bệnh nhân bị bệnh động kinh cho thấy sử dụng kết hợp zonisamide (200 đến 400 mg/ngày) cùng với LAMICTAL (150 đến 500 mg/ngày) trong 35 ngày không ảnh hưởng đáng kể đến dược động học của lamotrigine.

Nồng độ trong huyết tương của lamotrigine không bị ảnh hưởng bởi việc dùng đồng thời với lacosamide (200, 400 hoặc 600 mg/ngày) trong các thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng với giả dược ở bệnh nhân bị động kinh cục bộ.

Trong một phân tích dữ liệu tổng hợp từ ba thử nghiệm lâm sàng có kiểm chứng với giả dược nghiên cứu dùng perampanel phối hợp ở bệnh nhân động kinh cục bộ và bệnh nhân bị co cứng-co giật toàn thể nguyên phát, liều perampanel cao nhất được đánh giá (12 mg/ngày) làm tăng độ thanh thải lamotrigine xuống dưới 10%. Ảnh hưởng của độ lớn này không được coi là có liên quan đến lâm sàng.

Mặc dù đã có báo cáo về thay đổi nồng độ các thuốc chống động kinh khác trong huyết tương nhưng không có bằng chứng cho thấy lamotrigine có ảnh hưởng đến nồng độ trong huyết tương của các thuốc chống động kinh dùng kết hợp trong những nghiên cứu có kiểm chứng. Bằng chứng từ những nghiên cứu *in vitro* chỉ ra rằng lamotrigine không thể chõ các thuốc chống động kinh khác tại các vị trí gắn kết với protein.

- **Tương tác với các thuốc tâm thần khác (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*)**

Dược động học của lithium sau khi uống 2 g gluconate lithium dạng khan, 2 lần/ngày trong 6 ngày ở 20 người tình nguyện khỏe mạnh không bị thay đổi khi dùng kết hợp LAMICTAL 100 mg/ngày.

Uống nhiều liều bupropion không ảnh hưởng có ý nghĩa thống kê đến dược động học của LAMICTAL khi dùng liều duy nhất trên 12 người và chỉ gây tăng nhẹ AUC của lamotrigine glucuronide.

Trong một nghiên cứu ở những người lớn tình nguyện khỏe mạnh, 15 mg olanzapine đã làm giảm AUC và Cmax của lamotrigine trung bình lần lượt là 24% và 20%. Tác động của thay đổi này nhìn chung không gây ra biểu hiện lâm sàng liên quan. Lamotrigine liều 200 mg không ảnh hưởng đến dược động học của olanzapine.

Nhiều liều uống LAMICTAL 400 mg mỗi ngày không có ảnh hưởng có ý nghĩa lâm sàng trên dược động học của liều đơn 2 mg risperidone ở 14 người lớn tình nguyện khỏe mạnh. Sau khi dùng phối hợp 2 mg risperidone và lamotrigine, có 12 trong số 14 người tình nguyện báo cáo có buồn ngủ, so với chỉ có 1/20 khi dùng risperidone đơn trị liệu, và không có bệnh nhân nào báo cáo buồn ngủ khi dùng LAMICTAL đơn trị liệu.

Trong một nghiên cứu ở 18 bệnh nhân người lớn bị rối loạn lưỡng cực loại 1, dùng lamotrigine với phác đồ được thiết lập (≥ 100 mg/ngày), liều của aripiprazole được tăng từ 10 mg/ngày tới mức 30 mg/ngày trong vòng 7 ngày và được duy trì 1 lần/ngày trong 7 ngày

tiếp theo. Đã thấy Cmax và AUC của lamotrigine giảm trung bình khoảng 10%. Tác động của thay đổi này được dự kiến là không có ý nghĩa lâm sàng.

Các thử nghiệm ức chế *in vitro* cho thấy sự hình thành chất chuyển hóa chủ yếu của lamotrigine ở dạng 2-N-glucuronide ít bị ảnh hưởng khi được ủ chung với amitriptyline, bupropion, clonazepam, fluoxetine, haloperidol hoặc lorazepam. Số liệu chuyển hóa bufuralol từ microsome ở gan người gợi ý rằng lamotrigine không làm giảm sự thanh thải của các thuốc thải trừ chủ yếu bởi CYP2D6. Các kết quả của các thử nghiệm *in vitro* cũng gợi ý rằng độ thanh thải của lamotrigine thường không bị ảnh hưởng bởi clozapine, phenelzine, risperidone, sertraline hoặc trazodone.

- **Tương tác với các thuốc tránh thai chứa hormone**

Ảnh hưởng của các thuốc tránh thai chứa hormone đến dược động học của lamotrigine

Trong 1 nghiên cứu ở 16 phụ nữ tình nguyện, viên thuốc tránh thai kết hợp chứa 30 microgram ethinylestradiol/150 microgram levonorgestrel đã gây tăng độ thanh thải của lamotrigine dùng đường uống lên khoảng 2 lần, dẫn đến giảm trung bình 52% AUC và 39% Cmax của lamotrigine. Nồng độ lamotrigine trong huyết thanh tăng dần trong tuần dùng thuốc không hoạt tính (ví dụ tuần “không dùng thuốc”) với nồng độ trước khi uống tại cuối tuần dùng thuốc không hoạt tính trung bình cao hơn khoảng 2 lần so với khi dùng kết hợp xem phần *Liều dùng và Cách dùng – Khuyến cáo chung về liều LAMICTAL cho các nhóm bệnh nhân đặc biệt* (phần hướng dẫn liều dùng cho phụ nữ dùng thuốc tránh thai chứa hormone) và *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc – Thuốc tránh thai chứa hormone*.

Ảnh hưởng của lamotrigine đến dược động học của thuốc tránh thai chứa hormone

Trong một nghiên cứu ở 16 phụ nữ tình nguyện, liều ở trạng thái ổn định 300 mg lamotrigine không ảnh hưởng đến dược động học của thành phần ethinylestradiol của thuốc tránh thai kết hợp dạng uống. Đã thấy tăng nhẹ độ thanh thải của levonorgestrel, kết quả là gây giảm trung bình 19% AUC và 12% Cmax của levonorgestrel. Định lượng FSH, LH và estradiol huyết thanh trong quá trình nghiên cứu cho thấy mất một số tác dụng ức chế của hormone sinh dục buồng trứng ở một vài phụ nữ mặc dù định lượng nồng độ progesterone trong huyết thanh không cho thấy bằng chứng xuất hiện của hormone gây rụng trứng ở 16 đối tượng này. Chưa biết ảnh hưởng của việc tăng nhẹ độ thanh thải levonorgestrel và những thay đổi FSH và LH trong huyết thanh đối với sự rụng trứng (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*). Chưa tiến hành nghiên cứu ảnh hưởng của những liều lamotrigine khác liều 300 mg/ngày và các chế phẩm chứa hormone sinh dục nữ khác.

- **Tương tác với các thuốc khác**

Một nghiên cứu ở 10 nam giới tình nguyện, rifampicin đã làm tăng độ thanh thải lamotrigine và làm giảm thời gian bán hủy của lamotrigine do sự cảm ứng các enzyme tại gan trong quá

trình glucuronid hóa. Ở những bệnh nhân điều trị kết hợp với rifampicin nên sử dụng phác đồ điều trị kết hợp lamotrigine với các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Một nghiên cứu trên những người tình nguyện khỏe mạnh cho thấy lopinavir/ritonavir làm giảm khoảng 1 nửa nồng độ lamotrigine huyết tương, có thể do sự cảm ứng sự glucuronid hóa. Ở bệnh nhân sử dụng kết hợp với lopinavir/ritonavir, nên sử dụng phác đồ điều trị phối hợp lamotrigine và các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Atazanavir/ritonavir (300 mg/100 mg) làm giảm trung bình 32% AUC huyết tương và 6% Cmax của lamotrigine (liều duy nhất 100 mg) trong một nghiên cứu trên người tình nguyện trưởng thành khỏe mạnh (xem phần *Liều dùng và Cách dùng – Khuyến cáo chung về liều LAMICTAL cho các nhóm bệnh nhân đặc biệt*).

Dữ liệu từ nghiên cứu *in vitro* đánh giá tác dụng của lamotrigine ở OCT 2 cho thấy lamotrigine - chứ không phải chất chuyển hóa N(2)-glucuronide - là chất ức chế OCT 2 ở nồng độ có thể liên quan trên lâm sàng. Những dữ liệu này cho thấy lamotrigine là một chất ức chế OCT 2, với IC₅₀ là 53,8 μM (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

- **Tương tác có liên quan đến các xét nghiệm cận lâm sàng**

Đã có báo cáo LAMICTAL ảnh hưởng đến xét nghiệm dùng trong kiểm tra nhanh sự hiện diện của thuốc trong nước tiểu, và có thể dẫn đến dương tính giả, đặc biệt là xét nghiệm tìm phencyclidine (PCP). Nên sử dụng phương pháp hóa học đặc hiệu hơn để khẳng định kết quả dương tính.

Tương kỵ

Không có dữ liệu. Do không có các nghiên cứu về tính tương kỵ của thuốc, không trộn lẫn thuốc này với các thuốc khác.

SỬ DỤNG THUỐC CHO PHỤ NỮ CÓ THAI VÀ CHO CON BÚ

Sự sinh sản

Sử dụng lamotrigine không gây giảm khả năng sinh sản trong những nghiên cứu về khả năng sinh sản ở động vật.

Không có kinh nghiệm về ảnh hưởng của LAMICTAL đến khả năng sinh sản ở người.

Phụ nữ có thai

Số liệu sau khi đưa thuốc ra thị trường từ nhiều nghiên cứu đăng ký tiến cứu theo dõi thai kỳ đã ghi lại kết quả của hơn 8.700 phụ nữ dùng đơn trị liệu LAMICTAL trong 3 tháng đầu của thai kỳ. Nhìn chung, số liệu này không gợi ý sự gia tăng đáng kể nguy cơ các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng. Mặc dù số liệu từ một số ít các nghiên cứu đăng ký có ghi nhận tăng nguy cơ dị tật hở vòm miệng đơn lẻ, một nghiên cứu đối chứng ca bệnh đã hoàn tất không cho thấy

tăng nguy cơ hở vòm miệng so với các dị tật bẩm sinh nghiêm trọng khác sau khi sử dụng lamotrigine.

Số liệu về việc sử dụng LAMICTAL trong các phối hợp đa trị liệu chưa đủ để đánh giá xem nguy cơ dị tật liên quan đến các thuốc khác có bị ảnh hưởng bởi việc sử dụng kết hợp với LAMICTAL hay không.

Tác động ức chế của Lamotrigine trên dihydrofolic acid reductase làm giảm nồng độ acid folic.

Như các thuốc khác, chỉ dùng LAMICTAL trong thai kỳ khi lợi ích thu được vượt trội nguy cơ có thể xảy ra.

Những thay đổi sinh lý trong thai kỳ có thể ảnh hưởng đến nồng độ lamotrigine và/hoặc hiệu quả điều trị. Đã có báo cáo về việc nồng độ lamotrigine bị giảm trong thời kỳ mang thai. Nên đảm bảo việc xử trí lâm sàng thích hợp cho những phụ nữ mang thai trong thời gian dùng LAMICTAL.

Phụ nữ cho con bú

Lamotrigine qua được sữa mẹ với nồng độ rất thay đổi, dẫn đến nồng độ lamotrigine ở trẻ nhũ nhi lên tới gần 50% nồng độ của mẹ. Do đó, ở vài trẻ bú sữa mẹ, nồng độ lamotrigine trong huyết thanh đạt đến mức có thể xuất hiện tác dụng dược lý.

Nên cân nhắc lợi ích khi cho trẻ bú sữa mẹ so với nguy cơ xuất hiện tác dụng phụ ở trẻ.

ẢNH HƯỞNG LÊN KHẢ NĂNG LÁI XE VÀ VẬN HÀNH MÁY MÓC

Hai nghiên cứu trên người tình nguyện đã cho thấy ảnh hưởng của LAMICTAL đến sự phối hợp vận động thị giác tinh tế, chuyển động của mắt, sự lắc lư và tác động an thần chủ quan không khác biệt so với giả dược. Trong các thử nghiệm lâm sàng với LAMICTAL, các tác dụng phụ về thần kinh như hoa mắt và song thị đã được báo cáo. Do đó bệnh nhân nên xem xét việc điều trị bằng LAMICTAL ảnh hưởng đến họ như thế nào trước khi lái xe hoặc vận hành máy móc.

Động kinh

Do sự đáp ứng khác nhau của từng cá thể đối với tất cả các thuốc chống động kinh, bệnh nhân nên tham khảo ý kiến bác sĩ về các vấn đề cụ thể của việc lái xe và động kinh.

TÁC DỤNG KHÔNG MONG MUỐN

Các phản ứng bất lợi được xác định từ các dữ liệu thử nghiệm lâm sàng của động kinh và rối loạn lưỡng cực được chia thành 2 phần riêng biệt theo chỉ định dựa trên số liệu hiện có. Các phản ứng bất lợi bổ sung được xác định qua việc theo dõi sau khi thuốc được đưa ra thị trường cho cả hai loại chỉ định được liệt kê trong phần theo dõi hậu mãi. Tất cả ba phần nên được tham khảo khi xem xét tính an toàn chung của LAMICTAL.

Qui ước dưới đây được sử dụng để phân loại tác dụng không mong muốn: rất phổ biến ($\geq 1/10$), phổ biến ($\geq 1/100$ đến $< 1/10$), không phổ biến ($\geq 1/1.000$ đến $< 1/100$), hiếm gặp ($\geq 1/10.000$ đến $< 1/1.000$), rất hiếm ($< 1/10.000$).

ĐỘNG KINH

Các phản ứng bất lợi sau được xác định trong các thử nghiệm lâm sàng về động kinh và nên được cân nhắc bên cạnh các phản ứng bất lợi được thấy trong các thử nghiệm lâm sàng về rối loạn lưỡng cực và trong phần theo dõi hậu mãi cho tính an toàn chung của LAMICTAL

Rối loạn da và mô dưới da

- Rất phổ biến:** Ban trên da D
- Hiếm gặp:** Hội chứng Stevens Johnson. -
- Rất hiếm:** Hoại tử biểu bì nhiễm độc.

Trong các thử nghiệm mù đôi, phối hợp trị liệu ở người lớn, ban trên da xuất hiện ở 10% bệnh nhân dùng LAMICTAL và ở 5% bệnh nhân dùng giả dược. Có 2% bệnh nhân phải ngừng điều trị bằng LAMICTAL do ban trên da. Ban, thường là dạng dát sần, thường xuất hiện trong vòng 8 tuần bắt đầu dùng thuốc và mất đi khi ngừng dùng LAMICTAL (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Rất hiếm có báo cáo ban trên da trầm trọng đe dọa đến tính mạng, bao gồm hội chứng Stevens Johnson và hoại tử biểu bì nhiễm độc (hội chứng Lyell). Mặc dù phần lớn bệnh nhân hồi phục khi ngừng thuốc, vài bệnh nhân có sẹo vĩnh viễn và một số hiếm gặp tử vong (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*).

Nguy cơ chung về phát ban có vẻ liên quan chặt chẽ với:

- Liều khởi đầu của LAMICTAL cao và vượt quá hướng dẫn tăng liều LAMICTAL (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).
- Sử dụng kết hợp với valproate (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

Phát ban cũng được báo cáo như một phần của hội chứng quá mẫn liên quan đến các kiểu triệu chứng toàn thân khác nhau (xem phần *Rối loạn hệ miễn dịch***).

Rối loạn hệ máu và bạch huyết

- Rất hiếm:** Các bất thường về huyết học (bao gồm giảm bạch cầu trung tính, giảm bạch cầu, thiếu máu, giảm tiểu cầu, giảm toàn thể huyết cầu, thiếu máu do bất sản và mất bạch cầu hạt), bệnh hạch bạch huyết

Bất thường về huyết học và bệnh hạch bạch huyết có thể hoặc không đi kèm với hội chứng quá mẫn (xem phần *Rối loạn hệ miễn dịch***).

Rối loạn hệ miễn dịch

- Rất hiếm:** Hội chứng quá mẫn ** (bao gồm các triệu chứng như sốt, bệnh hạch bạch huyết, phù mắt, bất thường về máu và gan, đông máu nội mạch rải rác và suy đa cơ quan).

** Phát ban cũng được báo cáo như một phần của hội chứng quá mẫn kết hợp với các kiểu triệu chứng toàn thân khác nhau bao gồm sốt, bệnh hạch bạch huyết, phù mắt, bất thường về máu và gan. Hội chứng này có nhiều mức độ nặng khác nhau trên lâm sàng, và tuy hiếm nhưng có thể dẫn đến đông máu nội mạch rải rác và suy đa cơ quan. Điều quan trọng cần lưu ý là những biểu hiện sớm của quá mẫn (như sốt, bệnh hạch bạch huyết) có thể xuất hiện ngay cả khi chưa rõ phát ban. Nếu xuất hiện các dấu hiệu và triệu chứng trên thì nên đánh giá tình trạng bệnh nhân ngay và ngừng dùng LAMICTAL nếu chưa xác định được nguyên nhân nào khác.

Rối loạn tâm thần

Phổ biến: Cáu kỉnh, dễ bị kích thích

Rất hiếm: Giật cơ, ảo giác, lẫn lộn

DT

Rối loạn hệ thần kinh

Rất phổ biến: Đau đầu

Phổ biến: Buồn ngủ, mất ngủ, hoa mắt, run

Không phổ biến: Mất điều hòa vận động

Hiếm: Rung giật nhãn cầu

Rối loạn về mắt

Không phổ biến: Song thị, nhìn mờ

Rối loạn hệ tiêu hóa

Phổ biến: Buồn nôn, nôn, tiêu chảy

Rối loạn về gan-mật

Rất hiếm: Tăng các thông số chức năng gan, rối loạn chức năng gan, suy gan.

Rối loạn chức năng gan thường xảy ra cùng với phản ứng quá mẫn nhưng có một vài trường hợp riêng lẻ được báo cáo không có các dấu hiệu rõ ràng của phản ứng quá mẫn.

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Rất hiếm: Các phản ứng giống Lupus

Rối loạn toàn thân và tại chỗ dùng thuốc

Phổ biến: Mệt mỏi

RỐI LOẠN LƯỠNG CỰC

Nên xem xét các phản ứng bất lợi sau đây được xác định từ các thử nghiệm lâm sàng rối loạn lưỡng cực cùng với những phản ứng bất lợi gặp ở các thử nghiệm lâm sàng động kinh và theo dõi hậu mãi khi đề cập đến tính an toàn chung của LAMICTAL.

Rối loạn da và mô dưới da

Rất phổ biến: Ban trên da

Hiếm gặp: Hội chứng Stevens Johnson

Trong tất cả các nghiên cứu về rối loạn lưỡng cực (có kiểm chứng và không kiểm chứng) sử dụng LAMICTAL, ban trên da xuất hiện ở 12% bệnh nhân dùng LAMICTAL. Trong khi đó, trong những nghiên cứu có kiểm chứng ở những bệnh nhân rối loạn lưỡng cực, ban trên da xuất hiện ở 8% bệnh nhân dùng LAMICTAL và ở 6% bệnh nhân dùng giả dược.

Rối loạn hệ thần kinh

Rất phổ biến: Đau đầu

Phổ biến: Kích động, buồn ngủ, chóng mặt

Rối loạn cơ xương và mô liên kết

Phổ biến: Đau khớp

07

Rối loạn toàn thân và tình trạng tại chỗ dùng thuốc

Phổ biến: Đau, đau lưng

THEO DÕI HẬU MÃI

Phần này bao gồm các phản ứng bất lợi được xác định thông qua giám sát hậu mãi cho cả hai chỉ định. Các phản ứng bất lợi này nên được cân nhắc bên cạnh các phản ứng bất lợi gặp trong phần các thử nghiệm lâm sàng của động kinh và rối loạn lưỡng cực khi xem xét tính an toàn chung của LAMICTAL.

Rối loạn máu và hệ thống bạch huyết

Rất hiếm: Hội chứng thực bào tế bào máu (xem *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Rối loạn da và mô dưới da

Hiếm gặp: Rụng tóc

Rối loạn tâm thần

Rất hiếm: Cơ ác mộng

Rối loạn hệ thần kinh

Rất phổ biến: Buồn ngủ, mất điều hòa vận động, đau đầu, hoa mắt

Phổ biến: Rung giật nhãn cầu, run, mất ngủ

Hiếm gặp: Viêm màng não vô khuẩn (xem phần *Cảnh báo và thận trọng khi dùng thuốc*)

Rất hiếm: Lo âu, bồn chồn, rối loạn chuyển động, tình trạng bệnh Parkinson xấu đi, tác động ngoại tháp, múa giật và tăng tần suất cơn co giật

Đã có báo cáo cho rằng LAMICTAL có thể làm nặng lên các triệu chứng của bệnh Parkinson ở những bệnh nhân đã có bệnh Parkinson từ trước, và có các báo cáo riêng lẻ về những tác động ngoại tháp và múa giật ở những bệnh nhân chưa có bệnh này trước đây.

Rối loạn về mắt

Rất phổ biến: Song thị, nhìn mờ

Hiếm gặp: Viêm kết mạc

Rối loạn hệ tiêu hóa

Rất phổ biến: Buồn nôn, nôn

Phổ biến: Tiêu chảy

Chỉ liên quan đến động kinh

Rối loạn hệ thần kinh

Rất hiếm: Tăng tần xuất cơn co giật

Thông báo ngay cho bác sĩ hoặc dược sĩ những phản ứng có hại gặp phải khi sử dụng thuốc.

QUÁ LIỀU VÀ CÁCH XỬ TRÍ

Đã có trường hợp uống vào bụng trong tình huống khẩn cấp liều vượt quá 10 đến 20 lần liều điều trị tối đa được báo cáo, gồm cả các trường hợp khó tránh được tử vong. Các triệu chứng quá liều bao gồm rung giật nhãn cầu, mất điều hòa vận động, giảm ý thức, động kinh cơn lớn và hôn mê. Cũng quan sát thấy có giãn rộng phức hợp QRS (chậm dẫn truyền tâm thất) trên những bệnh nhân quá liều.

Trong trường hợp quá liều, bệnh nhân nên được nhập viện và điều trị nâng đỡ thích hợp theo biểu hiện lâm sàng hoặc theo hướng dẫn của trung tâm chống độc quốc gia nếu có.

CÁC ĐẶC TÍNH DƯỢC LÝ

Đặc tính dược lực học

Nhóm dược lý: Thuốc chống động kinh.

Mã ATC: N03AX09

Cơ chế tác dụng

Các kết quả nghiên cứu dược lý học gợi ý rằng lamotrigine là một chất ức chế các kênh natri cổng điện thế phụ thuộc việc sử dụng. Lamotrigine tạo ra tác dụng ức chế sự kích thích lặp đi lặp lại kéo dài trong tế bào thần kinh nuôi cấy, có tính chất phụ thuộc điện thế và cách sử dụng. Lamotrigine cũng ức chế sự phóng thích bệnh lý chất glutamate (là amino acid đóng vai trò chính trong việc phát sinh các cơn co giật động kinh), cũng như ức chế sự bùng phát đột ngột của điện thế hoạt động giải phóng glutamate.

Tác dụng dược lực

Trong các thử nghiệm thiết kế để đánh giá ảnh hưởng trên hệ thần kinh trung ương của thuốc, các kết quả có được khi sử dụng liều 240 mg lamotrigine trên người tình nguyện khỏe mạnh không khác biệt với giả dược. Trong khi đó cả 1.000 mg phenytoin và 10 mg diazepam đều làm giảm đáng kể khả năng phối hợp vận động thị giác tinh tế và chuyển động mắt, tăng lác lư cơ thể, tạo tác dụng an thần chủ quan.

Trong một nghiên cứu khác, các liều đơn 600 mg carbamazepine làm giảm đáng kể khả năng phối hợp vận động thị giác tinh tế và chuyển động mắt, tăng cả lác lư cơ thể và nhịp tim, trong khi lamotrigine liều 150 mg và 300 mg không cho kết quả khác biệt so với giả dược.

Đặc tính dược động học

Hấp thu

Lamotrigine hấp thu nhanh và hoàn toàn từ ruột, chuyển hóa bước đầu qua gan không đáng kể. Nồng độ đỉnh trong huyết tương xuất hiện khoảng 2,5 giờ sau khi uống. Thời gian đạt nồng độ tối đa hơi kéo dài sau khi ăn nhưng mức độ hấp thu không bị ảnh hưởng. Dược động học tuyến tính tới liều 450 mg, liều đơn cao nhất đã được thử nghiệm. Có sự khác biệt đáng kể trong nồng độ tối đa ở trạng thái ổn định giữa các cá thể nhưng hiếm thay đổi trong cùng một cá thể.

Phân bố

Sự gắn kết với protein huyết tương khoảng 55%; ít có khả năng sự chiếm chỗ từ protein huyết tương dẫn đến độc tính.

Thể tích phân bố là 0,92 đến 1,22 L/kg.

Chuyển hóa

Đã xác định được UDP-glucuronyl transferase là men chịu trách nhiệm chuyển hóa lamotrigine.

Lamotrigine cảm ứng sự chuyển hóa của chính nó ở phạm vi vừa phải và tùy thuộc liều. Tuy nhiên, không có bằng chứng cho thấy lamotrigine ảnh hưởng tới dược động học của các thuốc chống động kinh khác và dữ liệu cho thấy tương tác giữa lamotrigine và các thuốc chuyển hóa bởi enzym cytochrome P₄₅₀ khó có thể xảy ra.

Thải trừ

Độ thanh thải trung bình ở trạng thái ổn định trên người lớn khỏe mạnh là 39 ± 14 mL/phút. Thanh thải Lamotrigine chủ yếu ở dạng chuyển hóa với sự thải trừ tiếp theo của chất kết hợp với glucuronide trong nước tiểu. Dưới 10% thuốc được thải trừ qua nước tiểu dưới dạng không đổi. Chỉ khoảng 2% chất chuyển hóa của thuốc thải trừ qua phân. Độ thanh thải và thời gian bán hủy không phụ thuộc liều. Thời gian bán hủy trung bình ở người lớn khỏe mạnh là 24 đến 35 giờ. Trong một nghiên cứu với các đối tượng bị hội chứng Gilbert, độ thanh thải biểu kiến trung bình giảm 32% so với nhóm chứng bình thường nhưng các giá trị vẫn nằm trong khoảng giới hạn của dân số chung.

Thời gian bán hủy của lamotrigine bị ảnh hưởng đáng kể khi dùng liều pháp điều trị kết hợp. Thời gian bán hủy trung bình của thuốc giảm khoảng 14 giờ khi dùng cùng các thuốc cảm ứng sự glucuronid hóa như carbamazepine và phenytoin, và tăng trung bình khoảng 70 giờ khi chỉ dùng kết hợp với valproate (xem phần *Liều dùng và Cách dùng và Tương tác thuốc*).

Các đối tượng bệnh nhân đặc biệt

• Trẻ em

Ở trẻ em độ thanh thải điều chỉnh theo cân nặng cơ thể cao hơn ở người lớn và cao nhất ở trẻ em dưới 5 tuổi. Thời gian bán hủy của lamotrigine ở trẻ em thường ngắn hơn ở người lớn với giá trị trung bình khoảng 7 giờ khi dùng chung với các thuốc cảm ứng enzyme như carbamazepine và phenytoin và tăng giá trị trung bình lên 45 đến 50 giờ khi chỉ kết hợp với valproate. (xem phần *Liều dùng và Cách dùng*).

• Người già

Kết quả phân tích dược động học quần thể gồm cả bệnh nhân trẻ và bệnh nhân cao tuổi bị động kinh được tuyển trong cùng các thử nghiệm cho thấy độ thanh thải của lamotrigine không thay đổi đến mức có ý nghĩa lâm sàng. Sau khi uống các liều đơn lamotrigine, độ thanh thải biểu kiến giảm 12% từ 35 mL/phút ở tuổi 20 xuống còn 31 mL/phút ở độ tuổi 70. Sau 48 tuần điều trị giảm 10% từ 41 xuống còn 37 mL/phút giữa nhóm người trẻ và nhóm người cao tuổi. Hơn nữa, dược động học của lamotrigine đã được nghiên cứu trên 12 người cao tuổi khỏe mạnh sau khi uống 1 liều đơn 150 mg lamotrigine. Độ thanh thải trung bình ở người cao tuổi (0,39 mL/phút/kg) nằm trong giới hạn của các giá trị thanh thải trung bình (0,31 đến 0,65 mL/phút/kg) được ghi nhận từ 9 nghiên cứu trên người trưởng thành không cao tuổi sau khi uống các liều đơn 30 đến 450 mg.

• Bệnh nhân suy thận

Mười hai người tình nguyện bị suy thận mạn tính và 6 người khác đang phải thẩm tách máu được cho dùng một liều đơn 100 mg lamotrigine. CL/F trung bình ở bệnh nhân suy thận mạn tính là 0,42 mL/phút/kg và 0,33 mL/phút/kg ở bệnh nhân giữa các đợt thẩm tách máu; và 1,57 mL/phút/kg ở bệnh nhân đang trong đợt thẩm tách máu, trong khi ở người tình nguyện khỏe mạnh là 0,58 mL/phút/kg. Thời gian bán hủy trung bình trong huyết tương là 42,9 giờ (suy thận mạn tính), 57,4 giờ (giữa các đợt thẩm tách máu) và 13,0 giờ (đang trong đợt thẩm tách máu), so với 26,2 giờ ở người tình nguyện khỏe mạnh. Trong một liệu trình thẩm tách máu 4 giờ, trung bình khoảng 20% (khoảng giá trị = 5,6 đến 35,1) lượng lamotrigine trong cơ thể được thải trừ. Ở nhóm đối tượng bệnh nhân này, liều LAMICTAL khởi đầu điều trị nên dựa vào phác đồ dùng thuốc điều trị động kinh của bệnh nhân; giảm liều duy trì có thể hiệu quả với các bệnh nhân suy giảm chức năng thận đáng kể.

• Bệnh nhân suy gan

Một nghiên cứu dược động học đơn liều được thực hiện trên 24 đối tượng bị suy gan ở nhiều mức độ khác nhau và 12 đối tượng khỏe mạnh làm đối chứng. Độ thanh thải biểu kiến trung vị của lamotrigine lần lượt là 0,31; 0,24 hoặc 0,10 mL/phút/kg ở các bệnh nhân suy gan độ A, B hoặc C (theo phân loại Child-Pugh), so với nhóm tình nguyện khỏe mạnh là 0,34 mL/phút/kg. Liều khởi đầu, chế độ tăng liều và liều duy trì nhìn chung nên giảm khoảng 50% ở bệnh nhân suy gan mức độ trung bình (Child-Pugh độ B) và 75% ở bệnh nhân suy gan

nặng (Child-Pugh độ C). Nên điều chỉnh chế độ tăng liều và liều duy trì theo đáp ứng lâm sàng.

Các nghiên cứu lâm sàng

Hiệu quả lâm sàng và độ an toàn của liệu pháp kết hợp ở bệnh nhân động kinh cục bộ 1 đến 24 tháng tuổi

Hiệu quả của lamotrigine khi dùng kết hợp ở bệnh nhân động kinh cục bộ từ 1 đến 24 tháng tuổi đã được đánh giá trong một nghiên cứu lâm sàng dùng liệu pháp kết hợp đa trung tâm, mù đôi, đối chứng với giả dược (Nghiên cứu LAM20006). Bổ sung Lamotrigine vào liệu pháp dùng 1 hoặc 2 thuốc chống động kinh trong giai đoạn nhấm mở (n=177).

Dùng Lamotrigine cách ngày hoặc 1 lần/ngày nếu phải dùng tổng liều khởi đầu hoặc bước chỉnh liều dưới 2 mg. Đo nồng độ thuốc trong huyết thanh ở cuối tuần thứ 2 sau khi chỉnh liều và giảm hoặc không tăng liều tiếp theo nếu nồng độ vượt quá 0,41 ug/mL, là nồng độ mong đợi ở người lớn tại thời điểm này. Ở một số bệnh nhân, cần phải giảm liều tới 90% tại cuối tuần thứ 2. Nếu valproate được sử dụng như một thuốc chống động kinh, chỉ thêm lamotrigine sau khi trẻ đã dùng valproate trong 6 tháng mà không có bất thường trong các xét nghiệm chức năng gan. Chưa có nghiên cứu về độ an toàn và hiệu quả của lamotrigine trên những bệnh nhân cân nặng dưới 6,7 kg, và đang dùng valproate hoặc thuốc chống động kinh trừ carbamazepine, phenytoin, phenobarbital, hay primidone.

Những bệnh nhân có tần suất bị động kinh cục bộ đã giảm 40% hoặc hơn (n=38) được ngẫu nhiên cho ngừng thuốc từ từ đến khi dùng giả dược (n=19) hoặc tiếp tục dùng lamotrigine (n=19) trong 8 tuần. Tiêu chí chính về hiệu quả dựa trên sự khác biệt giữa tỉ lệ đối tượng dùng lamotrigine hoặc giả dược, những đối tượng này đã đạt tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu xác định. Tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu cho phép rút các đối tượng khỏi nghiên cứu nếu tình trạng động kinh cho thấy bất kì dấu hiệu xấu đi nào về mặt lâm sàng. Không đạt được ý nghĩa thống kê đối với tiêu chí chính, tuy nhiên, số bệnh nhân đạt tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu ở nhóm dùng lamotrigine (58%) ít hơn so với nhóm dùng giả dược (84%) và thời gian để đạt tiêu chuẩn đưa ra khỏi nghiên cứu lâu hơn ở nhóm dùng lamotrigine so với nhóm giả dược (42 ngày so với 22 ngày).

Hồ sơ tác dụng phụ là tương tự như ở trẻ em lớn hơn.

Hiệu quả lâm sàng trong phòng ngừa các cơn trầm cảm ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực:

Người lớn (18 tuổi trở lên)

Hai nghiên cứu then chốt đã chứng minh cho hiệu quả phòng ngừa các cơn trầm cảm ở bệnh nhân bị rối loạn lưỡng cực loại 1.

Nghiên cứu lâm sàng SCAB20003 là nghiên cứu đánh giá liều cố định để phòng ngừa lâu dài tái phát và trở đi trở lại của trầm cảm và/hoặc hưng cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực loại 1 mới bị hoặc đang bị cơn trầm cảm nặng. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm,

mù đôi, giả đôi, có đối chứng với giả dược và lithium. Khi ổn định, dùng đơn trị liệu LAMICTAL hoặc LAMICTAL và thuốc hướng thần khác, bệnh nhân được ngẫu nhiên đưa vào 1 trong 5 nhóm điều trị: LAMICTAL (50, 200, 400 mg/ngày), lithium (nồng độ huyết thanh 0,8 đến 1,1 mMol/L) hoặc giả dược trong tối đa 76 tuần (18 tháng). Phác đồ điều trị được duy trì đến khi có cơn trạng thái (trầm cảm hoặc hưng cảm) cần phải can thiệp bằng dược lý trị liệu bổ sung hoặc điều trị sốc điện (electroconvulsive therapy -ECT).

Tiêu chí chính là “Thời gian đến khi can thiệp đối với một cơn trạng thái (Time to Intervention for a Mood Episode-TIME)” khi can thiệp bằng dược lý trị liệu bổ sung hoặc điều trị sốc điện. Tiêu chí này được phân tích bằng cách sử dụng 3 phương pháp xử lý dữ liệu từ bệnh nhân đã rút ra khỏi nghiên cứu trước khi có can thiệp. Giá trị p cho những phân tích này trong khoảng 0,003 đến 0,029. Trong phân tích hỗ trợ về thời gian đến cơn trầm cảm đầu tiên và thời gian đến cơn hưng cảm/hưng cảm nhẹ hoặc cơn hỗn hợp đầu tiên, thời gian đến cơn trầm cảm đầu tiên ở những bệnh nhân dùng LAMICTAL lâu hơn so với bệnh nhân dùng giả dược ($p=0,047$), và sự khác biệt điều trị về thời gian đến cơn hưng cảm/hưng cảm nhẹ hoặc cơn hỗn hợp không có ý nghĩa thống kê.

Nghiên cứu lâm sàng SCAB2006 là nghiên cứu đánh giá hiệu quả lâm sàng LAMICTAL để phòng ngừa lâu dài sự tái phát và trở đi trở lại của hưng cảm và/hoặc trầm cảm ở bệnh nhân rối loạn lưỡng cực loại 1 gần đây mới bị hoặc đang bị cơn hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ. Đây là nghiên cứu ngẫu nhiên, đa trung tâm, mù đôi, giả đôi, có đối chứng với giả dược và lithium. Khi ổn định, dùng đơn trị liệu LAMICTAL hoặc LAMICTAL và thuốc hướng thần khác, bệnh nhân được ngẫu nhiên đưa vào 1 trong 3 nhóm điều trị: LAMICTAL (100 đến 400 mg/ngày), lithium (nồng độ huyết thanh 0,8 đến 1,1 mMol/L) hoặc giả dược trong tối đa 76 tuần (18 tháng). Phác đồ điều trị được duy trì đến khi có cơn trạng thái (trầm cảm hoặc hưng cảm) cần phải can thiệp bằng dược lý trị liệu bổ sung hoặc điều trị sốc điện (ECT).

Tiêu chí chính là “Thời gian đến khi can thiệp đối với một cơn trạng thái (Time to Intervention for a Mood Episode-TIME)” khi can thiệp bằng dược lý trị liệu bổ sung hoặc điều trị sốc điện. Tiêu chí này được phân tích bằng cách sử dụng 3 phương pháp xử lý dữ liệu từ bệnh nhân đã rút ra khỏi nghiên cứu trước khi có can thiệp. Giá trị p cho những phân tích này trong khoảng 0,003 đến 0,023. Trong phân tích hỗ trợ về thời gian đến cơn trầm cảm đầu tiên và thời gian đến cơn hưng cảm/hưng cảm nhẹ hoặc cơn hỗn hợp đầu tiên, thời gian đến cơn trầm cảm đầu tiên ở những bệnh nhân dùng LAMICTAL lâu hơn so với bệnh nhân dùng giả dược ($p=0,015$), và sự khác biệt điều trị về thời gian đến cơn hưng cảm/hưng cảm nhẹ hoặc cơn hỗn hợp không có ý nghĩa thống kê.

Trong các thử nghiệm lâm sàng, xu hướng gây sự mất ổn định, hưng cảm hoặc hưng cảm nhẹ khi dùng LAMICTAL không khác biệt đáng kể so với giả dược.

QUY CÁCH ĐÓNG GÓI

Hộp 3 vỉ x 10 viên nén.

HẠN DÙNG

36 tháng kể từ ngày sản xuất.

BẢO QUẢN

Không bảo quản quá 30°C. Bảo quản nơi khô ráo.

Tiêu chuẩn chất lượng

Tiêu chuẩn cơ sở.

SẢN XUẤT TẠI:

GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.,

189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Ba Lan

Nhãn hiệu sở hữu bởi hoặc cấp phép cho Tập đoàn GSK.

Dựa trên GDS45/IPI 22 ngày 17 tháng 5 năm 2018

LAMTAB 0818- 22/170518.



TU. CỤC TRƯỞNG
P. TRƯỞNG PHÒNG
Phạm Thị Vân Hạnh