

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМОТРИН 25

(LAMOTRIN 25)

ЛАМОТРИН 50

(LAMOTRIN 50)

ЛАМОТРИН 100

(LAMOTRIN 100)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

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

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, кремнію діоксид колоїдний безводний, повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), лактоза моногідрат, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

основні фізико-хімічні властивості: таблетки, білого або майже білого кольору, з двоопуклою поверхнею, круглої форми (Ламотрин 25), з рискою з однієї сторони (Ламотрин 50 та Ламотрин 100).

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин - протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної

інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, що відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

Фармакокінетика.

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

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

Особливі групи пацієнтів.

Діти.

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

Пацієнти літнього віку.

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

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

12 добровольцям із хронічними порушеннями функцій нирок та 6 пацієнтам на гемодіалізі було застосовано одноразову дозу у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічні порушення функцій нирок), 0,33 мл/хв/кг (період між гемодіалізом) та 1,57 мл/хв/кг (під час гемодіалізу) порівняно з 0,58 мл/хв/кг у здорових пацієнтів. Середній період напіввиведення з плазми крові становив 42,9 години (хронічні порушення функцій нирок), 57,4 години (період між гемодіалізом) та 13,0 години (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 години у здорових пацієнтів. Впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу кількість ламотриджину знижувалася приблизно на 20 % (від 5,6 до 35,1). Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози ламотриджину має ґрунтуватись на режимі прийому протиепілептичних препаратів пацієнтом; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі

значною функціональною нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводилось з участю пацієнтів із різним ступенем порушення функцій печінки та здорових добровольців. Середнє значення явного кліренсу ламотриджину становило 0,31 мл/хв/кг, 0,24 мл/хв/кг та 0,10 мл/хв/кг у пацієнтів зі ступенем А, В та С (за класифікацією Чайльда - П'ю) порушення функцій печінки відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових пацієнтів. Зазвичай початкова, підвищена та підтримуюча дози мають бути зменшені приблизно на 50 % для пацієнтів із помірним ступенем порушення функцій печінки (ступінь В за класифікацією Чайльда - П'ю) та на 75 % у пацієнтів з тяжким ступенем (ступінь С за класифікацією Чайльда - П'ю) порушення функцій печінки. Підвищену та підтримуючу дози необхідно коригувати залежно від реакції на лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Дорослі та діти віком від 13 років: монотерапія та додаткова терапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса - Гасто. Лікарський засіб Ламотрин призначають, як додаткову терапію, але при синдромі Леннокса - Гасто він може бути призначений, як початковий протиепілептичний препарат (ПЕП).

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

Монотерапія типових абсансів.

Біполярні розлади у дорослих.

Дорослі (віком від 18 років).

Для запобігання депресивним станам у хворих із біполярним розладом І типу, які переважно страждають на депресивні стани.

Ламотриджин не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ламотриджину або до інших компонентів лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридин 5'-дифосфо (УДФ)-глюкуроніл трансфераза (УГТ) – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Таким чином, препарати, що індукують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (СYP3А4) сильної або помірної дії, які, як відомо, індукують УГТ, також можуть посилити метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення окиснювальних ферментів цитохрому Р450. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, однак цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Ті препарати, що, як доведено, мають відповідний клінічний вплив на концентрацію ламотриджину, зазначені в таблиці 1. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських засобів представлені в розділі «Спосіб застосування та дози». Також у таблиці 1 зазначені ті препарати, що, як було показано, мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину. Як правило, не очікується, що одночасне застосування таких препаратів спричинить будь-який клінічний вплив. Однак, слід застерегти пацієнтів з епілепсією, чий стан хвороби особливо чутливий до коливань концентрації ламотриджину.

Таблиця 1

Вплив інших ліків на концентрацію ламотриджину

Ліки, які підвищують концентрацію ламотриджину	Ліки, які зменшують концентрацію ламотриджину	Ліки, що мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину
Вальпроат	Атазановір/ритонавір Карбамазепін Комбінація «етинілестрадіол/левоноргестрель» Лопінавір/ритонавір Фенобарбітал Фенітоїн Примідон Рифампіцин	Арипіпразол Бупропіон Фелбамат Габапентин Лакозамід Леветирацетам Літій Оланзапін Окскарбазепін Парацетамол Перампанел Прегабалін Топірамат Зонізамід

Докладну інформацію щодо дозування див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози». Щодо вказівок з дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви, див. підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування».

Взаємодія з протиепілептичними препаратами (ПЕП) (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Деякі ПЕП (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують мікосомальні ферменти цитохрому Р450, індукують УТГ та прискорюють метаболізм ламотриджину.

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включають запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору та нудоту, у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища, зазвичай, зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібні ефекти були виявлені під час дослідження ламотриджину та окскарбазепіну за участі дорослих добровольців, але зменшення дози вивчено не було. Відомо, що у дослідженні на здорових дорослих добровольцях, які застосовували дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не змінював метаболізм окскарбазепіну.

Повідомлялось, що у дослідженні за участі добровольців було виявлено, що одночасне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин, з габапентином або без, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

Відомо, що потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацитамом та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень. Відповідно до цих даних, речовини не змінюють фармакокінетику одна одної.

Стійка концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при одночасному його 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.

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

На концентрацію ламотриджину в плазмі не впливало його одночасне застосування з лакозамідом (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами судом. За даними з трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень додатковий одночасний прийом перампанелю з ламотриджином у пацієнтів з парціальними і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, було виявлено, що найвища досліджена доза перампанелю (12 мг/добу) збільшила кліренс ламотриджину менш ніж на 10 %.

Хоча описано випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, доступні дані досліджень показують, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень *in vitro* показали, що ламотриджин не впливає на зв'язування інших протиепілептичних препаратів з білками сироватки крові.

Взаємодія з іншими психотропними речовинами (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відомо, що при одночасному застосуванні 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовувався 2 рази на добу впродовж 6 днів 20 пацієнтам, фармакокінетика літію не змінювалась. Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не мало статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину в дослідженні на 12 пацієнтах, спостерігалось лише слабе підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину. Відомо, що у дослідженні за участі дорослих добровольців 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальну концентрацію (C_{max}) ламотриджину в середньому на 24 % і 20 %, відповідно. Ламотриджин у дозі 200 мг не впливає на фармакокінетику оланзапіну. Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг. При одночасному застосуванні 2 мг рисперидону з ламотриджином повідомлялося про виникнення сонливості. Доступні дані вказують на те, що не було виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

Відомо, що у клінічному дослідженні із залученням 18 дорослих пацієнтів із біполярним розладом, які отримували ламотриджин (≥ 100 мг/добу) та арипіпразол з поступовим збільшенням дози від 10 мг/кг до 30 мг/кг впродовж 7 днів, а потім ще впродовж 7 днів, спостерігалось приблизно 10 % зменшення C_{max} та AUC ламотриджину.

Результати експериментів *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, лише мінімальною мірою впливає амітриптилін, бупропіон, клозапам, флуоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу в мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не знижує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP 2D6.

Результати дослідів *in vitro* дають підстави стверджувати, що на кліренс ламотриджину не можуть впливати клозапін, фенелзін, рисперидон, сертралін або тразодон.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

Є дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що у свою чергу спричиняє зменшення площі під кривою AUC та C_{max} ламотриджину, в середньому на 52 % та 39 % відповідно. За умови тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву) концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала, досягаючи концентрації, що була приблизно в 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Особливості застосування»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

Відомо, що за даними досліджень, у жінок незмінна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептиву. Спостерігалось постійне незначне збільшення виведення левоноргестрелю, що у свою чергу спричиняло зменшення площі під кривою AUC та C_{max} левоноргестрелю у середньому на 19 % та 12 %, відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону і лютеїнізуючого гормону та естрадіолу впродовж дослідження показало пригнічення яєчникової гормональної активності у деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону у сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жодної із жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на овуляторну активність яєчників невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози» щодо дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»). Відомо, що вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Повідомлялось, що дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Відомо, що дослідженні з участі 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію.

Для пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень, за участі здорових добровольців, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижували плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації.

Для пацієнтів, які отримують супутню терапію лопінавіром/ритонавіром, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для супутнього застосування ламотриджину з відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/ 100 мг) зменшує AUC та C_{max} ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування парацетамолу у дозуванні 1 г (чотири рази на добу) зменшувало AUC та C_{min} ламотриджину в плазмі крові у середньому на 20 % та 25 % відповідно.

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. Ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з показниками IC_{50} 53,8 μ M та 186 μ M відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія, що впливає на показники лабораторних тестів.

Повідомлялось про вплив ламотриджину на тести, що застосовуються для швидкого

визначення деяких лікарських засобів у сечі, результатом чого можуть стати хибно-позитивні показники, особливо при визначенні фенциклідину. Для підтвердження позитивних результатів необхідно застосувати альтернативний більш специфічний хімічний метод.

Особливості застосування.

Шкірні висипи

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипів. У більшості випадків висипи помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що вимагають госпіталізації та відміни лікарського засобу. До них належать випадки виникнення висипів, що потенційно загрожували життю, зокрема синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз, а також лікарська реакція з еозинофілією та системними симптомами (DRESS); також відома як синдром гіперчутливості (HSS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса - Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна. Відомо, що у дорослих, які брали участь у дослідженнях із дотриманням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипів становила приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса-Джонсона (1 на 1000). Частота тяжких шкірних висипів у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1000.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипів вищий, ніж у дорослих. Відомо, що за даними досліджень за застосування ламотриджину, частота випадків висипів, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.

У дітей перші ознаки шкірних висипів можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарі повинні пам'ятати про можливість розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникають висипи і гарячка впродовж перших 8 тижнів терапії.

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

З обережністю слід призначати ламотриджин пацієнтам, у яких були алергія або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота появи помірних висипів після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

Алель HLA-B*1502 в осіб азійського (переважно китайського та тайського) походження пов'язаний з ризиком розвитку синдрому Стівенса-Джонсона/токсичного епідермального некролізу при застосуванні ламотриджину. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля HLA-B*1502 дає позитивний результат, рішення щодо застосування ламотриджину слід ретельно зважити.

Всі пацієнти (дорослі та діти), у яких з'явився висип, повинні негайно бути оглянуті лікарем та

негайно припинити лікування ламотриджином, за винятком тих випадків, коли розвиток висипів не пов'язаний з прийомом ламотриджину. Не рекомендується відновлювати прийом ламотриджину у випадках, коли його попереднє призначення було відмінено у зв'язку з розвитком шкірних реакцій. У такому разі при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Повідомлялося, що шкірні висипи є проявом DRESS-синдрому, також відомого як синдром гіперчутливості. Цей стан супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення показників крові від норми, порушення функції печінки, нирок та асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипів. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, за відсутності інших причин, припинити прийом ламотриджину.

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт 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 при попередньому його призначенні, призначати ламотриджин повторно не можна.

Також були повідомлення про реакції фоточутливості, пов'язані із застосуванням ламотриджину (див. розділ «Побічні реакції»). У декількох випадках реакція виникала при застосуванні високої дози (400 мг або більше), після збільшення дози або швидкому титруванні. Якщо у пацієнта з ознаками фоточутливості (наприклад, сильний сонячний опік) є підозра на фоточутливість, пов'язану із ламотриджином, слід розглянути можливість припинення лікування. Якщо продовження лікування ламотриджином вважається клінічно виправданим, пацієнту слід рекомендувати уникати впливу сонячного світла та штучного ультрафіолетового світла та дотримуватися захисних заходів (наприклад, використання захисного одягу та сонцезахисних засобів).

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про ГЛГ у пацієнтів, які приймали ламотриджин (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується такими ознаками та симптомами, як лихоманка, висип, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, цитопенія, підвищення сироваткової концентрації феритину, гіпертригліцеридемія та порушення функції печінки та згортання крові. Симптоми виникають, як правило, протягом 4 тижнів від початку лікування.

Пацієнтів слід поінформувати про симптоми, пов'язані з ГЛГ, а також їм слід порадити негайно звернутися до лікаря, у разі появи цих симптомів під час лікування ламотриджином.

Необхідно негайно оглянути пацієнтів, у яких розвиваються ці ознаки та симптоми, та розглянути діагноз ГЛГ. Слід негайно припинити терапію ламотриджином, якщо інша причина розвитку симптомів не може бути встановлена.

Суїцидальний ризик

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

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

При лікуванні хворих з різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялось про суїцидальні наміри та поведінку. За даними мета-аналізу 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 за пацієнтами слід ретельно спостерігати щодо суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак пацієнтам та тим, хто доглядає за ними, слід звернутися за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі

Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які приймають ламотриджин з приводу біполярних розладів, щоб не пропустити клінічне погіршення (яке включає появу нових симптомів) або суїцидальність, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дози.

Пацієнти, які мають в анамнезі суїцидальну поведінку чи думки або демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, мають більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що потребуватиме ретельного спостереження за ними під час лікування.

Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, слід попередити про необхідність спостереження за будь-яким погіршенням їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/спроб або схильності до самоушкодження для своєчасного звернення по медичну допомогу при виникненні цих симптомів.

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни у терапевтичний режим, а якщо потрібно припинити лікування пацієнтів з проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникли раптово і не є частиною вже наявних симптомів.

Гормональні контрацептиви

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину

Були отримані дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що у свою чергу зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків потрібно збільшити (шляхом титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (в 2 рази). У жінок, які ще не застосовують препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже застосовують гормональні контрацептиви з тижневою перервою між курсами (так званий тиждень без контрацептивів), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за

декілька днів до або впродовж тижневої перерви (докладна інформація щодо дозування - у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози»). Тому жінки, які починають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні постійно перебувати під наглядом лікаря, і у більшості випадків їм потрібна буде корекція дози ламотриджину.

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

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів

Повідомлялось, що за результатами клінічного дослідження щодо вивчення взаємодії, в якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг») (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна виключити можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно застосовують ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнти повинні своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад про появу раптової кровотечі.

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

Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Це може спричиняти збільшення плазмового рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищенаведеним шляхом. Тому застосування ламотриджину з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з дофетилідом, не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза

Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні ламотриджину можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні ламотриджину не відбувається якихось істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах протягом 1 року, а також концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.

Ниркова недостатність

У дослідженнях одноразової дози в пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності концентрація ламотриджину у плазмі крові суттєво не змінюється. Однак можлива кумуляція глюкуронідного метаболіту. Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з ураженням нирок слід з обережністю.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин

Ламотриджин не слід приймати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин, без консультації лікаря.

Бругада - тип ЕКГ

Аритмогенна ST-T аномалія і типова ЕКГ Бругади спостерігались у пацієнтів, які отримували ламотриджин. У зв'язку із цим перед застосуванням ламотриджину пацієнтам із синдромом Бругада слід ретельно розглянути можливість такого лікування.

Розвиток у дітей

Інформація про вплив ламотриджину на ріст, статеве дозрівання, а також когнітивний, емоційний і поведінковий розвиток дітей відсутня.

Епілепсія

Раптове припинення прийому ламотриджину, 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 висипів), дозу ламотриджину слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

За опублікованими даними, тяжкі епілептичні напади можуть спричинити рабдоміоліз, поліорганну недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування ламотриджином. Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращення стану. У пацієнтів, 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 протиепілептичними засобами, що не індують ферменти. Причина цього невідома.

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

Біполярні розладом

Діти (віком до 18 років)

Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей (віком до 18 років) з великими депресивними розладами та іншими психічними розладами.

Фертильність

Відомо, що застосування ламотриджину в репродуктивних дослідженнях на тваринах не порушувало фертильності. Даних про вплив ламотриджину на фертильність у людей немає.

Тератогенність

Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик уроджених вад плода людини, якщо жінка під час вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження ламотриджину на тваринах у дозах, менших від дозування 400 мг/добу для людини [на основі розрахунків поверхні тіла ($\text{мг}/\text{м}^2$)], показали токсичний вплив на розвиток потомства (збільшення летальності, зниження маси тіла, збільшення структурних змін, нервово-поведінкові порушення), проте не виявили

тератогенного ефекту.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнтам з такими рідкісними спадковими захворюваннями, як непереносимість галактози, дефіцит лактази Лаппа або порушення мальабсорбції глюкози-галактози, не слід його приймати.

Лікарський засіб містить менше 1 ммоль натрію (23 мг) на таблетку, тобто практично вільний від натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних препаратів загалом.

Жінкам дітородного віку потрібна консультація фахівця. Слід розглянути питання щодо лікування протиепілептичними препаратами, коли жінка планує вагітність. У жінок, які отримують лікування з приводу епілепсії, необхідно уникати різкої відміни протиепілептичних препаратів, оскільки це може призвести до рецидиву епілептичних нападів, що може мати серйозні наслідки для жінки та плоду. У будь-яких випадках слід надавати перевагу монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП може бути пов'язане з підвищенням ризику розвитку вроджених вад порівняно з монотерапією, залежно від застосованих ПЕП.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

Велика кількість даних щодо вагітних жінок, які отримували монотерапію ламотриджином протягом першого триместру вагітності (більше 8700), не вказують на суттєве підвищення ризику виникнення серйозних вроджених вад розвитку, в тому числі оральних ущелин. Дослідження на тваринах показали ембріофетальну токсичність.

Якщо терапія ламотриджином вважається необхідною під час вагітності, рекомендується його застосування у мінімально можливій терапевтичній дозі.

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 при плануванні та у ранні строки вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину у період вагітності, що потенційно збільшували ризик втрати контролю за нападами. Після пологів 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. Крім того, після пологів необхідно контролювати виникнення дозозалежних небажаних явищ.

Період годування груддю.

Повідомлялось, що ламотриджин виділяється у грудне молоко у варіабельних концентраціях. При цьому рівень ламотриджину у немовляти може досягати 50 % відповідного рівня у матері. Тому у деяких дітей, які знаходились на грудному годуванні, рівень ламотриджину у сироватці крові може досягати рівнів, при яких можливий фармакологічний ефект. У зв'язку з цим користь від годування груддю повинна бути порівнянна з можливим ризиком виникнення побічних реакцій у дитини. Якщо жінка, яка отримує лікування ламотриджином, вирішує годувати груддю, необхідно ретельно спостерігати за малюком та відстежувати небажані явища, такі як седативний ефект, висип, недостатній приріст маси тіла.

Фертильність.

Дослідження на тваринах не виявили впливу ламотриджину на фертильність.

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

Доступні дані вказують на те, що ефект ламотриджину, пов'язаний із координацією зору, руху очей, керуванням тілом і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. При застосуванні ламотриджину у клінічних дослідженнях повідомлялося про побічні реакції неврологічного характеру, такі як запаморочення та диплопія, тому пацієнтам слід спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перед тим як сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на протиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автомобілем у цих випадках.

Спосіб застосування та дози.

Лікарський засіб Ламотрин, таблетки, слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи.

Якщо розрахункова доза ламотриджину (наприклад, для лікування дітей, які страждають на епілепсію, або пацієнтів із порушенням функції печінки) не є кратною цілим таблеткам, доза, що вводиться, повинна відповідати найближчій меншій кількості цілих таблеток.

При неможливості дозування препарату Ламотрин для дітей необхідно застосовувати ламотриджин в іншій лікарській формі та у відповідному дозуванні.

Повторний початок лікування.

Лікарям слід оцінити необхідність збільшення дози до підтримуючої при поновленні прийому ламотриджину для пацієнтів, які з будь-якої причини припинили прийом ламотриджину, оскільки ризик розвитку серйозних висипів пов'язаний із високими початковими дозами та перевищенням рекомендованої схеми збільшення дози ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Чим більшим є інтервал після прийому попередньої дози, тим більше уваги треба приділити режиму збільшення дози до рівня підтримуючої дози. Коли інтервал після припинення прийому ламотриджину перевищив у 5 разів час напіввиведення (див. розділ «Фармакокінетика»), 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 висипів унаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь та можливий ризик від лікування.

Епілесія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих та дітей віком від 13 років (таблиця 2), а також для дітей віком від 2 до 12 років (таблиця 3) наведено нижче. Через ризик розвитку висипу не слід перевищувати початкову дозу та темп подальшого її збільшення (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі припинення застосування супутніх ПЕП або додавання інших ПЕП/лікарських засобів до схем лікування, що містять ламотриджин, слід враховувати вплив, який вони можуть мати на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 2

Рекомендована схема лікування епілепсії для дорослих і дітей віком від 13 років

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримуюча доза
Монотерапія:	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 - 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 - 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.

Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (приймати по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	100 - 200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 25 - 50 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
---	--	-----------------------------	---

Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування: фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру

50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 - 400 мг/добу (два прийоми).
-----------------------------	------------------------------	-------------------------------------

Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 700 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.

Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину

(див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100 - 200 мг/добу (один або два прийоми).
---	-----------------------------	-----------------------------	--

Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 50 - 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, рекомендовану для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Таблиця 3

Діти віком від 2 до 12 років: рекомендована схема лікування епілепсії (загальна добова доза в мг/кг маси тіла/добу)**.

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримуюча доза
Монотерапія типових абсансів	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	1 - 15 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу).
			Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза - 200 мг/добу.

Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	0,15 мг/кг/добу* (один прийом на добу)	0,3 мг/кг/добу (один прийом на добу)	1 - 5 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,3 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза - 200 мг/добу.
---	---	---	--

Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенінтоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	0,6 мг/кг/добу (два прийоми)	1,2 мг/кг/добу (два прийоми)	5 - 15 мг/кг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза - 400 мг/добу.
---	---------------------------------	---------------------------------	---

Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не чинять значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми)	1 - 10 мг/кг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримуюча доза - 200 мг/добу.
--	--	--	---

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

*Якщо розрахункова доза у пацієнтів, які приймають вальпроат, становить менше 1 мг, приймати ламотриджин не рекомендується.

**Якщо розрахована доза ламотриджину не може бути досягнута за допомогою цілих таблеток, дозу слід округлити до найближчої цілої таблетки.

Для забезпечення підтримання терапевтичної дози необхідно контролювати масу тіла дитини та змінювати дозу в разі зміни маси тіла. Цілком імовірно, що пацієнти віком від двох до шести років потребують підтримуючої дози, що наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

Якщо епілептичний контроль досягається за допомогою додаткової терапії, застосування супутніх ПЕП можна відмінити та продовжити монотерапію ламотриджиним.

Діти віком до 2 років.

Інформації щодо ефективності та безпеки застосування ламотриджину як додаткової терапії парціальних нападів у дітей від 1 місяця до 2 років недостатньо, тому лікарський засіб не рекомендується застосовувати у цій віковій категорії. Якщо на підставі клінічної потреби прийнято рішення щодо терапії ламотриджином, див. розділ «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості».

Біполярний розлад.

Рекомендоване збільшення дози та підтримуючі дози для дорослих віком від 18 років наведені в таблицях нижче. Схема переходу включає збільшення дози ламотриджину до підтримуючої стабілізаційної дози протягом шести тижнів (таблиця 4), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності (таблиця 5). Схеми коригування дози після додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів та/або ПЕП наведено у таблиці 6. Через ризик розвитку висипу початкова доза та темп подальшого підвищення дози не повинні перевищуватися (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 4

Дорослі (віком від 18 років): рекомендована схема збільшення дози до досягнення підтримуючої стабілізаційної добової дози при лікуванні біполярних розладів

Схема лікування	1-й тижні	2-й тижні	3-й тижні	4-й тижні	5-й тижень	Цільова стабілізаційна доза (6-й тижень)*
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)						
Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину.	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу (один або два прийоми)	200 мг/добу (один або два прийоми)	200 мг/добу - звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми).	У клінічних дослідженнях застосовувалися дози в діапазоні 100-400 мг/добу

Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину - див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу - звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми).	Можна застосовувати максимальну дозу 200 мг/добу залежно від клінічної відповіді.
---	------------------------------------	--------------------------	-----------------------------------	---	---

Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 мг/добу (два прийоми)	300 мг/добу на 6-му тижні, у разі необхідності звичайна цільова доза 400 мг/добу збільшується на 7-му тижні для досягнення оптимальної відповіді (два прийоми)
--	--------------------------	---------------------------	---------------------------	--

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему збільшення дози, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину з вальпроатом.

* Стабілізуюча доза може бути змінена залежно від клінічного ефекту.

Таблиця 5

Дорослі (віком від 18 років): підтримуюча стабілізаційна добова доза після відміни застосування супутніх лікарських засобів для лікування біполярних розладів.

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози інші психотропні препарати можуть бути відмінені згідно з наведеними нижче схемами.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза ламотриджину (до припинення прийому)	1-й тиждень (починається з припинення прийому)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі*
-----------------	--	--	-------------	----------------------

Припинення прийому вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

У разі припинення застосування вальпроату стабілізаційну дозу подвоюють, не перевищуючи рівня збільшення більш ніж на 100 мг/тиждень	100 мг/добу	200 мг/добу	Підтримують дозу 200 мг/добу (два прийоми)	Підтримують дозу 400 мг/добу
	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу	Підтримують дозу 400 мг/добу

Припинення прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

Ця схема лікування застосовується при припиненні прийому фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	400 мг/добу	400 мг/добу	300 мг/добу	200 мг/добу
	300 мг/добу	300 мг/добу	225 мг/добу	150 мг/добу
	200 мг/добу	200 мг/добу	150 мг/добу	100 мг/добу

Припинення прийому лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування застосовується при припиненні прийому інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу за два прийоми) (діапазон доз 100 – 400 мг/добу)

Для пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), рекомендована схема лікування ламотриджином передбачає початкове підтримання поточної дози та подальшу корекцію дози ламотриджину залежно від клінічної відповіді.

* Доза може бути збільшена за необхідності до 400 мг/добу.

Таблиця 6

Дорослі (віком від 18 років): корекція добової дози при додатковому призначенні інших препаратів для пацієнтів із біполярними розладами.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає.

Проте, на основі даних щодо взаємодії лікарських засобів, можуть бути рекомендовані такі схеми.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза (до додаткового призначення)	1-й тиждень (починається з додаткового призначення)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі
-----------------	--	---	-------------	---------------------

Додаткове призначення вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення вальпроату незалежно від застосування будь-яких супутніх лікарських засобів	200 мг/добу	100 мг/добу	Підтримувати дозу 100 мг/добу
	300 мг/добу	150 мг/добу	Підтримувати дозу 150 мг/добу
	400 мг/добу	200 мг/добу	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу

Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину пацієнтам, які не приймають вальпроат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), залежно від початкової дози ламотриджину:

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення нижчезазначених препаратів без застосування вальпроату:	200 мг/добу	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу
фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, рифампіцин,	150 мг/добу	150 мг/добу	225 мг/добу	300 мг/добу
лопінавір/ритонавір	100 мг/добу	100 мг/добу	150 мг/добу	200 мг/добу

Додаткове призначення лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу; діапазон доз 100–400 мг/добу)

У пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Відміна ламотриджину у пацієнтів з біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень, не відзначалось підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату порівняно з плацебо. Тому припинити прийом лікарського засобу можна одразу без поступового зменшення дози.

Діти (віком до 18 років).

Ламотриджин не рекомендується для застосування дітям із біполярними розладами (віком до 18 років), оскільки рандомізовані дослідження відміни не продемонстрували його значної ефективності та показали підвищення рівня суїцидальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які застосовують гормональні контрацептиви.

Відомо, що застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрель (30 мкг/ 150 мкг) підвищує кліренс ламотриджину приблизно вдвічі, що призводить до зниження рівня ламотриджину. Після титрування може бути необхідним застосування більш високих підтримуючих доз ламотриджину (майже вдвічі більших) для досягнення максимальної терапевтичної відповіді. Протягом тижня, коли препарат не приймався, спостерігалось двократне підвищення рівня ламотриджину. Дозозалежні побічні реакції не виключаються. Тому слід розглянути питання про застосування контрацепції, що не передбачає тижня, коли препарат не приймається, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початок прийому гормональних контрацептивів пацієнтам, які приймають підтримуючі дози ламотриджину і які НЕ приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину. Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде збільшити у 2 рази. Рекомендується 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 повинно перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідне.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. За необхідності дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці слід проводити протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Необхідно розглянути можливість застосування контрацептивних препаратів, що не передбачають тижня без прийому таблеток, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і НЕ приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину. Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50 % (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інакше.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. За необхідності дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці слід проводити протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Зразки для оцінки рівня ламотриджину після постійного припинення прийому контрацептиву не слід збирати протягом першого тижня після припинення його прийому.

Початок терапії ламотриджином у жінок, які вже приймають гормональні контрацептиви.

Підвищення дози повинно відповідати рекомендаціям щодо стандартної дози, наведеним у таблицях.

Початок і припинення прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину, а також приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Коригування рекомендованої підтримуючої дози ламотриджину не є обов'язковим.

Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до терапії атазанавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

У пацієнтів, які вже застосовують підтримуючі дози лікарського засобу Ламотрин та не застосовують індуктори глюкуронізації, дозу препарату Ламотрин можна збільшувати, якщо додається лікування атазанавіром/ритонавіром, або зменшувати, якщо лікування атазанавіром/ритонавіром припиняється. Контроль рівня ламотриджину в плазмі крові слід проводити до та протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування атазанавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з лопінавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до терапії лопінавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину та не приймають індуктори глюкуронізації, при додатковому призначенні лопінавіру/ритонавіру може знадобитися збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення застосування лопінавіру/ритонавіру – її зменшення. Моніторинг рівня ламотриджину в плазмі слід проводити до і протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування лопінавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку (віком від 65 років).

Коригування дози препарату відповідно до рекомендованої схеми не є обов'язковим. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів віком до 65 років (див. розділ «Фармакокінетика»).

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

При призначенні ламотриджину пацієнтам із нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. Для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності початкову дозу ламотриджину встановлюють відповідно до призначених супутніх лікарських засобів; зменшення підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Діти.

Дія ламотриджину як монотерапії для лікування дітей віком до 2 років або додаткової терапії для лікування дітей віком до 1 місяця не вивчалась. Ефективність та безпека ламотриджину як

додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлені. Тому препарат не рекомендується застосовувати дітям у цій віковій категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям та підліткам (до 18 років) з біполярними розладами через те, що ефективність препарату не було встановлено та у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних намірів (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми та ознаки

Повідомлялося 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, кома. Також при передозуванні повідомлялось про розширення комплексу QRS (затримка внутрішньошлуночкової провідності). Розширення комплексу QRS до більше ніж 100 мсек може бути пов'язане з більш тяжкою токсичністю.

Лікування: Пацієнта необхідно госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії для проведення відповідної симптоматичної та підтримуючої терапії. Необхідно застосувати терапію, направлену на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це необхідно. Подальше лікування слід проводити відповідно до клінічних показань, беручи до уваги потенційний вплив на серцеву провідність (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування внутрішньовенної ліпідної терапії можна розглянути для лікування кардіотоксичності, яка недостатньо реагує на бікарбонат натрію. Немає досвіду застосування гемодіалізу для лікування передозування. У шести добровольців із нирковою недостатністю 20 % ламотриджину було виведено з організму під час 4-годинного сеансу гемодіалізу.

Побічні реакції.

Побічні реакції для показань до лікування епілепсії та біполярних розладів, що ґрунтуються на наявних даних контрольованих клінічних досліджень та іншого клінічного досвіду, зазначені в таблиці нижче. Частотні категорії отримані в ході контрольованих клінічних досліджень (монотерапії епілепсії (позначені як †) та біполярного розладу (позначені як §)). Якщо частотні категорії за клінічними даними досліджень епілепсії та біполярного розладу відрізняються, застосовується найнижча частота. За відсутності даних контрольованих клінічних досліджень частотні категорії були отримані з іншого клінічного досвіду.

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використовувалась така класифікація: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

З боку шкіри та підшкірної клітковини: дуже часто - шкірні висипи^{5†§}; нечасто - алопеція, реакція фоточутливості; рідко - синдром Стівенса-Джонсона[§]; дуже рідко - токсичний епідермальний некроліз, реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами.

З боку системи крові і лімфатичної системи: дуже рідко - гематологічні відхилення¹ (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну

анемію та агранулоцитоз), гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – лімфаденопатія¹, псевдолімфома шкіри.

З боку імунної системи: дуже рідко - синдром гіперчутливості²; невідомо - гіпогаммаглобулінемія.

З боку психіки: часто - агресивність, дратівливість; дуже рідко - тики (моторні та/або фонетичні тики), галюцинації та сплутаність свідомості; невідомо – кошмари.

З боку нервової системи: дуже часто - головний біль[§]; часто - сонливість^{†§}, безсоння[†], запаморочення^{†§}, тремор[†], тривожний стан[§]; нечасто - атаксія[†]; рідко - ністагм[†], асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»); дуже рідко - нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона³, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів.

З боку органів зору: нечасто - диплопія[†], нечіткість зору[†]; рідко – кон'юнктивіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: часто - нудота[†], блювання[†] та діарея[†], сухість у роті[§].

З боку гепатобіліарної системи: дуже рідко - підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки⁴, печінкова недостатність.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – артралгія[§]; дуже рідко - вовчакоподібні реакції.

З боку нирок і сечовидільної системи: невідомо – тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром тубулоінтерстиціального нефриту та увеїту.

Загальні порушення: часто - стомлюваність[†], біль[§], біль у спині[§].

Опис окремих небажаних реакцій

¹ Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані з реакцією лікарського засобу з еозинofilією та системними симптомами (DRESS)/синдромом гіперчутливості (див. розділ «Особливості застосування» та «Розлади з боку імунної системи»).

² Також повідомлялося, що висип є частиною синдрому, також відомого як DRESS. Цей стан пов'язаний з різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення у параметрах крові та порушення функції печінки та нирок. Синдром може мати різні ступені тяжкості та у поодиноких випадках може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть з'являтися навіть за відсутності шкірного висипу. За наявності таких симптомів пацієнта слід негайно обстежити та, за відсутності інших причин, відмінити прийом ламотриджину.

³ Ці реакції спостерігалися в клінічній практиці при інших клінічних станах.

Було відзначено, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму в пацієнтів із хворобою Паркінсона, та окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у

пацієнтів без цього стану.

⁴ Порушення функції печінки зазвичай асоціюється з реакціями гіперчутливості, але описані окремі випадки без виражених симптомів гіперчутливості.

⁵ У клінічних дослідженнях серед дорослих шкірний висип спостерігався у 8-12 % пацієнтів, що приймали ламотриджин, та у 5-6 % пацієнтів, що приймали плацебо. Висип був причиною відміни препарату в 2 % пацієнтів. Шкірний висип мав макуло-папульозний характер, найчастіше виникав протягом восьми тижнів від початку лікування та зникав після відміни ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про виникнення тяжких потенційно небезпечних для життя шкірних реакцій, включаючи синдром

Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла) та реакцію на ліки з еозинofilією та системними проявами (DRESS). Хоча більшість пацієнтів після відміни ламотриджину одужують, у деяких пацієнтів залишаються незворотні рубці; у рідкісних випадках ці синдроми призводили до смерті (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний ризик виникнення шкірного висипу, вочевидь, тісно пов'язаний із:

- високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення дози при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- одночасним застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Існують повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії ламотриджином. Механізм, за допомогою якого ламотриджин впливає на кістковий метаболізм, не визначено.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати у недоступному для дітей місці, в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 6 блістерів в картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бульвар Вацлава Гавела, 8.