

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

**ЛАНІСТОР**

**(LANISTOR®)**

## **Склад:**

*діюча речовина:* ламотриджин;

Кожна таблетка містить ламотриджину 25 мг, 50 мг, 100 мг;

*Допоміжні речовини:* лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат.

**Лікарська форма.** Таблетки.

*Основні фізико-хімічні властивості:* білі або майже білі круглі, плоскі, зі скошеними краями, непокриті оболонкою таблетки з тисненням «» з одного боку та гладкі з іншого боку.

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

Код АТХ N03A X09.

## **Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний із блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

*Фармакокінетика.*

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

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкуронід. У середньому період напіввиведення у дорослих 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.

### Спеціальні групи пацієнтів.

#### *Діти.*

Кліренс залежно від маси тіла у дітей вищий, ніж у дорослих, із найвищими показниками 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 періоду від 45 до 50 годин при одночасному застосуванні винятково з вальпроатом.

#### *Пацієнти літнього віку.*

Результати фармакокінетичного аналізу у групах пацієнтів, який включав як пацієнтів літнього віку, так і молодих пацієнтів з епілепсією, які брали участь в одному дослідженні, виявили, що кліренс ламотриджину не змінився до клінічно значущого показника. Після одноразових доз явний кліренс зменшився на 12 % із 35 мл/хв/кг у віці 20 років до 31 мл/хв/кг у віці 70 років. Зниження після 48 тижнів лікування становило 10 % від 41 до 37 мл/хв між молодого та літнього групами. До того ж, фармакокінетика ламотриджину була вивчена у 12 здорових добровольців 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), отриманим у 9 дослідженнях, проведених серед дорослих пацієнтів нелітнього віку після отримання ними одноразової дози від 30 до 450 мг.

#### *Пацієнти з порушеннями функції нирок.*

12 добровольцям із хронічними порушеннями функції нирок, а також 6 пацієнтам, які проходять гемодіаліз, була надана єдина доза у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічні порушення функції 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 добровольців. Середній період напіввиведення з плазми крові становив 42,9 години (хронічні порушення функції нирок), 57,4 години (період між гемодіалізом) та 13,0 годин (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 годинами у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) від наявної у тілі кількості ламотриджину знижувалося впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози ламотриджину повинно базуватися на режимі прийому протиепілептичних препаратів; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

#### *Пацієнти з порушеннями функції печінки.*

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводили з участю 24 пацієнтів із різним ступенем порушення функції печінки та 12 здорових добровольців у контрольній групі. 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 Чайлда-П'ю) порушення функції печінки відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових добровольців із контрольної групи. Початкову, підвищену та підтримуючу дози необхідно зменшити приблизно на 50 % у пацієнтів із помірним ступенем порушення функції печінки (за класифікацією Чайлда-П'ю, ступінь В) та на 75 % у пацієнтів з тяжким ступенем (за класифікацією Чайлда-П'ю, ступінь С) порушення функції

печінки. Підвищену та підтримуючу дози необхідно коригувати залежно від реакції на лікування.

### **Клінічні характеристики.**

#### ***Показання.***

##### *Епілепсія.*

Дорослі та діти віком від 13 років.

Додаткова терапія або монотерапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади.

Напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто. Ламотриджин призначати 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 парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади та напади, асоційовані із синдромом Леннокса-Гасто.

Монотерапія типових абсансів.

##### *Біполярний розлад.*

Дорослі (віком від 18 років).

Запобігання депресивним станам у хворих із біполярним розладом I типу, які переважно страждають на депресивні стани.

Ламотриджин не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

#### ***Протипоказання.***

Ланістор протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ламотриджину або до будь-якого іншого компонента препарату.

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

Дослідження взаємодії проводили тільки у дорослих.

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.

Ті препарати, які, як доведено, мають клінічно значущий вплив на метаболізм ламотриджину, викладені в Таблиці 1. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських засобів представлені в розділі «Спосіб застосування та дози».

Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення ферментів цитохрому Р450. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Таблиця 1

Вплив інших лікарських засобів на глюкуронізацію ламотриджину

| Лікарські засоби, які значно пригнічують глюкуронізацію ламотриджину | Лікарські засоби, які значно індукують глюкуронізацію ламотриджину                                                                                                     | Лікарські засоби, які не пригнічують та не індукують глюкуронізацію ламотриджину                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Вальпроат                                                            | Карбамазепін<br>Фенітоїн<br>Примідон<br>Фенобарбітал<br>Рифампіцин<br>Лопінавір/ритонавір<br>Атазановір/ритонавір*<br>Комбінація<br>«етинілестрадіол/левоноргестрел»** | Літій<br>Бупропіон<br>Оланзапін<br>Окскарбазепін<br>Фелбамат<br>Габапентин<br>Леветирацетам<br>Прегабалін<br>Топірамат<br>Зонізамід<br>Арипіпразол<br>Лакозамід<br>Перампанел |

\* Докладну інформацію щодо дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози».

\*\* Інші пероральні контрацептиви та гормонозамісні препарати не вивчали, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину (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, та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»).

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

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

Деякі ПЕП (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують ферменти цитохрому Р450, також індукують УГТ та внаслідок цього прискорюють метаболізм ламотриджину.

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи (ЦНС), що включали запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору і нудоту у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджиним. Ці явища зазвичай зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну на здорових дорослих добровольцях, але зменшення дози вивчено не було.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях, які застосовували дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин зі свого боку не змінював метаболізм окскарбазепіну.

У дослідженні на здорових добровольцях було виявлено, що сумісне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

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

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

Стійка концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при сумісному застосуванні з прегабаліном (200 мг 3 рази на добу). Фармакокінетичної взаємодії між ламотриджином та прегабаліном немає.

Топірамат не впливає на плазмову концентрацію ламотриджину. Застосування ламотриджину на 15 % збільшує концентрацію топірамату.

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

На концентрацію ламотриджину в плазмі крові не впливало сумісне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами судом. В об'єднаному аналізі даних із трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень, що досліджували додатковий одночасний прийом перампанелю у пацієнтів з парціальними і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, найвища досліджена доза перампанелю (12 мг/добу) збільшила кліренс ламотриджину менш ніж на 10 %. Ефект такої величини не вважається клінічно значущим.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших ПЕП у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх ПЕП. Результати досліджень *in vitro* засвідчили, що ламотриджин не витісняє інші ПЕП з їхніх зв'язків із білками крові.

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

При одночасному прийомі 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовували 2 рази на добу впродовж 6 днів 20 пацієнтам, фармакокінетика літію не змінилась.

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину в дослідженні на 12 пацієнтах і призвели лише до слабого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні на здорових дорослих добровольцях 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальну концентрацію у плазмі крові ( $C_{max}$ ) ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. Такий високий ефект у клінічній

практиці зустрічається рідко. 200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не спричиняли клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг у дослідженнях з участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом із ламотриджином у 12 із 14 добровольців повідомляли про виникнення сонливості порівняно з 1 із 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У клінічному дослідженні із залученням 18 дорослих пацієнтів із біполярним розладом, які отримували ламотриджин ( $\geq 100$  мг/добу), дози арипіпразолу були збільшені з 10 мг/добу до 30 мг/добу впродовж 7 днів та призначали ще впродовж 7 днів. Загалом спостерігалось приблизно 10 % зменшення AUC та  $C_{\max}$  ламотриджину. Не очікується, що ефект таких змін буде мати клінічні наслідки.

Експерименти *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, лише мінімальною мірою може мати вплив амітриптилін, бупропіон, клоназепам, флуоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP2D6. Результати *in vitro* експериментів також дають можливість стверджувати, що на кліренс ламотриджину навряд чи можуть вплинути клозапін, фенелзін, рисперидон, серталін або тразодон.

#### Взаємодія з гормональними контрацептивами.

##### *Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.*

У дослідженні з участю 16 жінок-добровольців, які застосовували таблетку з комбінацією «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг», було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що зі свого боку спричинило зменшення AUC та  $C_{\max}$  ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. За умови тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептива) концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала, досягаючи концентрації, що була приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»). Немає потреби у корекції рекомендованих доз ламотриджину виключно через використання гормональних контрацептивів, але підтримуюча доза ламотриджину може бути збільшена або зменшена у більшості випадків під час початку або припинення прийому гормональних контрацептивів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.*

За даними досліджень, у 16 жінок-добровольців незмінна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептиву. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелу, що зі свого боку спричиняло зменшення AUC та  $C_{\max}$  левоноргестрелу у середньому на 19 % та 12 % відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону і лютеїнізуючого гормону та естрадіолу впродовж дослідження показало пригнічення гормональної активності яєчників у деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону у сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жодної із 16 жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного

збільшення виведення левоноргестрелу 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»). Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджували. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводили.

#### Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Пацієнтам, 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, проведених на здорових добровольцях, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижує плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Для лікування пацієнтів, які вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід дотримуватися режиму терапії, рекомендованого при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень на здорових добровольцях, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшувало AUC та  $C_{max}$  ламотриджину в 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 із вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) було продемонстровано, що ламотриджин, але не N(2)-глюкуронід метаболіт, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з  $IC_{50}$  показником 53,8  $\mu M$  (див. розділ «Особливості застосування»). Одночасне застосування ламотриджину з лікарськими засобами, що є субстратами ОКТ 2 (наприклад, метформін, габапентин та вареніклін) та виводяться нирками, може призвести до підвищення їх вмісту у плазмі крові.

Хоча клінічне значення цього чітко не визначено, слід бути обережними тим пацієнтам, які приймають ці лікарські засоби одночасно.

#### Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

Повідомляли про взаємодію ламотриджину з тестами, що застосовують 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.**

#### Спеціальні застереження.

#### Шкірні висипи.

Упродовж перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипів. У більшості випадків висипи є помірні і минають без лікування, однак повідомляли про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування ламотриджином. До них належали випадки висипань, що потенційно загрожують життю, таких як синдром Стівенса-Джонсона (ССД), і токсичний епідермальний некроліз (ТЕН) та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали ССД, ТЕН та DRESS після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна. У дорослих, які брали участь у дослідженнях із застосуванням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипів становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса-Джонсона (1 на 1000).

У пацієнтів із біполярними розладами частота тяжких шкірних висипів становить приблизно 1 на 1000.

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

За даними досліджень із застосуванням ламотриджину відомо, що 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 лікарям слід 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 висипи при застосуванні інших ПЕП 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.

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом ламотриджину, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, коли воно було припинено через появу висипань внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Також повідомлялось, що шкірні висипи є частиною DRESS (також відомому як синдром гіперчутливості) Цей стан супроводжується різноманітними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення показників крові від норми, порушення функції печінки чи 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. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипань. 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 зворотній розвиток, але у деяких



випадках може поновлюватися 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 при 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 і дотримуватися захисних заходів (наприклад, використання захисного одягу та сонцезахисних засобів).

### Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про випадки ГЛГ у пацієнтів, які приймали ламотриджин (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується такими клінічними ознаками та симптомами, як лихоманка, висипання, 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. ГЛГ може бути небезпечним для життя.

Пацієнтів слід проінформувати 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 та вони можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів та поведінки (суїцидальність), незалежно від того, застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема ламотриджин, чи ні.

При лікуванні хворих із різними показаннями, включаючи епілепсію, ПЕП повідомляли про суїцидальні наміри та поведінку. За даними мета-аналізу рандомізованих плацебо контрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, було продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому хворих необхідно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та особи, які доглядають за ними, повинні звернутися за медичною допомогою.

### Клінічне погіршення при біполярному розладі.

За пацієнтами, які лікуються ламотриджином з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування. У деяких пацієнтів, тих, хто має в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, у молоді та у пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що вимагатиме уважного нагляду під час лікування.

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

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму, що включає можливе припинення лікування у пацієнтів із проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми тяжкі, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів.

### Гормональні контрацептиви.

#### *Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.*

Були отримані дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що зі свого боку зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків треба буде збільшити (шляхом титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (у 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. Детальну інформацію щодо дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози». Тому жінкам, які розпочинають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, слід постійно перебувати під наглядом лікаря, у більшості випадків їм потрібна буде корекція дози ламотриджину.

Взаємодія між іншими пероральними контрацептивами чи гормонозамісними препаратами та ламотриджином не була досліджена, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.

#### *Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.*

За результатами клінічного дослідження щодо вивчення взаємодії, у якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелу та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг») (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Вплив цих змін на овуляцію яєчників

невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно застосовують ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам слід своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад про появу раптової кровотечі.

#### 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 спричинити збільшення плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищенаведеним шляхом. Тому застосування ламотриджину із субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з дофетилідом, не рекомендується.

#### Дигідрофолатредуктаза.

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

#### Порушення функції нирок.

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

#### Пацієнти, які застосовують інші препарати, що містять ламотриджин.

Ланістор не застосовувати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин, без консультації лікаря.

#### Бругадоподібні зміни на ЕКГ

Повідомлялося про розвиток аритмогенної аномалії ST-T, а також типових бругадоподібних змін на ЕКГ 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

Даних стосовно впливу ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, формування когнітивних, емоційних та поведінкових функцій немає.

#### Епілепсія.

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

За даними літератури, тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і 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 покращання стану. У пацієнтів, які мають більше 1 типу нападів, покращання 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 ламотриджином у комбінації з індукторами ферментів слабша, ніж на лікування ламотриджином у комбінації з протиепілептичними засобами, що не індують ферменти. Причина цього невідома.

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

### Біполярні розлади.

#### Діти та підлітки віком до 18 років

Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей та підлітків із великими депресивними розладами та іншими психічними розладами.

### Фертильність.

Застосування ламотриджину у репродуктивних дослідженнях на тваринах не порушувало фертильності. Даних про вплив ламотриджину на фертильність у людей немає.

### Тератогенність.

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

### Допоміжні речовини.

Препарат містить лактозу. Якщо у пацієнта встановлена непереносимість деяких цукрів, слід проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати цей лікарський засіб.

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг)/дозу натрію, тобто практично вільний від натрію.

### Застосування у період вагітності або годування груддю.

### Ризик, пов'язаний із застосуванням ПЕП у цілому.

Жінкам репродуктивного віку слід звернутися за порадою до лікаря. Під час планування вагітності необхідність лікування ПЕП слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію, які вже

лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини.

Ризик виникнення вроджених вад вищий при комбінованій протиепілептичній терапії порівняно з монотерапією, тому слід використовувати монотерапію там, де це є можливим.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

Велика кількість даних щодо вагітних жінок, що 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.

У разі необхідності терапії ламотриджином у період вагітності слід застосовувати найменші можливі терапевтичні дози.

Ламотриджин має слабкий інгібіторний вплив на дигідрофолатредуктазу і тому теоретично може підвищити ризик порушення ембріонального розвитку шляхом зменшення рівня фолієвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Тому слід зважити на необхідність прийому фолієвої кислоти під час планування та у ранні строки вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на концентрацію ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Існують повідомлення про зниження концентрації ламотриджину в плазмі під час вагітності з потенційним ризиком втрати контролю над нападами. Після пологів рівень ламотриджину може швидко зростати з ризиком виникнення дозозалежних небажаних явищ. Тому концентрації ламотриджину в сироватці крові слід контролювати до, під час та після вагітності, а також незабаром після пологів.

У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

Період годування груддю.

Повідомляли, що ламотриджин проникає у грудне молоко у варіабельних концентраціях, які призводять до рівнів ламотриджину у немовлят, що досягають 50 % від відповідних рівнів у матерів. Тому у деяких немовлят, які знаходились на грудному годуванні, рівень ламотриджину в сироватці крові міг досягати рівня, при якому був можливий фармакологічний ефект.

Тому користь від годування груддю необхідно порівнювати з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини.

Необхідно співвідносити потенційну користь від годування грудним молоком та можливий ризик розвитку небажаних реакцій у немовляти. 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.*

За даними двох досліджень на добровольцях було виявлено, що ефект ламотриджину, пов'язаний із координацією зору, руху очей, управлінням тілом, і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. При застосуванні ламотриджину у клінічних дослідженнях повідомляли 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 ПЕП, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем щодо особливостей керування автомобілем у цих випадках.

### ***Спосіб застосування та дози.***

Ланістор, таблетки, слід ковтати цілими, не розжовуючи та не розламуючи.

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

Якщо розрахункова доза ламотриджину менше 25 мг, слід застосовувати препарати ламотриджину з можливістю такого дозування.

### ***Повторний початок лікування.***

Лікарям слід оцінити необхідність збільшення дози до підтримуючої при поновленні прийому ламотриджину для пацієнтів, які з будь-якої причини припинили його прийом, оскільки ризик розвитку серйозного висипання пов'язаний із високими початковими дозами та перевищенням рекомендованої схеми збільшення дози ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Чим більший проміжок часу після прийому попередньої дози, тим більше уваги слід приділяти збільшенню дози до підтримуючої. Якщо інтервал від моменту припинення прийому ламотриджину перевищує 5 періодів напіввиведення, слід підвищити дозу препарату до підтримуючої за існуючою схемою.

Не рекомендується поновлення прийому ламотриджину для пацієнтів, які припинили прийом через висипання, пов'язані з попередньою терапією ламотриджином, за винятком випадків, коли потенційна користь від лікування явно переважає ризик.

### ***Епілепсія.***

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 висипань 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»).

Рекомендовані схеми лікування епілепсії для дорослих та дітей віком від 13 років

|                                       |                                           |                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Схема лікування<br><b>Монотерапія</b> | 1-й 2-й тижні<br>25 мг/добу<br>(1 прийом) | 3-й 4-й тижні<br>50 мг/добу<br>(1 прийом) | Звичайна підтримуюча доза<br>100-200 мг/добу (1-2 прийоми).<br>Для досягнення підтримуючої дози<br>її слід збільшувати максимум на<br>50-100 мг кожні 1 або 2 тижні до<br>досягнення оптимальної відповіді.<br>Деяким пацієнтам була потрібна<br>доза 500 мг/добу для досягнення<br>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<br>(приймати по 25 мг через день) | 25 мг/добу<br>(1 прийом) | 100-200 мг/добу (1-2 прийоми).<br>Для досягнення підтримуючої дози<br>її слід збільшувати максимум на<br>25-50 мг кожні 1 або 2 тижні до<br>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<br>(1 прийом) | 100 мг/добу<br>(2 прийоми) | 200-400 мг/добу (2 прийоми).<br>Для досягнення підтримуючої дози<br>її слід збільшувати максимум на<br>100 мг кожні 1 або 2 тижні до<br>досягнення оптимальної відповіді.<br>Деяким пацієнтам була потрібна<br>доза 700 мг/добу для досягнення<br>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 проявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину | 25 мг/добу<br>(1 прийом) | 50 мг/добу<br>(1 прийом) | 100-200 мг/добу (1-2 прийоми).<br>Для досягнення підтримуючої дози<br>її слід збільшувати максимум на<br>50-100 мг кожні 1 або 2 тижні до<br>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 у мг/кг маси тіла/добу).

| Схема лікування                     | 1-й 2-й тижні                                | 3-й 4-й тижні                                | Звичайна підтримуюча доза                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------------------|----------------------------------------------|----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Моноterapia</b> типових абсансів | 0,3 мг/кг/добу*<br>(1 або 2 прийоми на добу) | 0,6 мг/кг/добу*<br>(1 або 2 прийоми на добу) | 1-15 мг/кг/добу* (1 або 2 прийоми на добу).<br>Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу* кожні 1 або 2 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*<br>(1 прийом на добу) | 0,3 мг/кг/добу*<br>(1 прийом на добу) | 1-5 мг/кг/добу* (1 або 2 прийоми на добу).<br>Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,3 мг/кг/добу* кожні 1 або 2 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*<br>(2 прийоми) | 1,2 мг/кг/добу*<br>(2 прийоми) | 5 - 15 мг/кг/добу*<br>(1 або 2 прийоми).<br><br>Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу* кожні 1 або 2 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*<br>(1 або 2 прийоми) | 0,6 мг/кг/добу*<br>(1 або 2 прийоми) | 1-10 мг/кг/добу*<br>(1 або 2 прийоми).                                                                                                                                                |
|                                                                                                                                                                  |                                      |                                      | Для досягнення підтримуючої дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу* кожні 1 або 2 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 добова доза ламотриджину становить 1 мг або більше, але менше ніж 2 мг, дозволяється прийом 2 мг\* ламотриджину через день протягом 2 перших тижнів. Якщо розрахункова доза становить менше 1 мг, приймати ламотриджин не рекомендується.

\*Якщо розрахункова доза ламотриджину менше 25 мг, слід застосовувати препарати ламотриджину з можливістю такого дозування.

Для забезпечення підтримання терапевтичної дози необхідно контролювати масу тіла дитини та змінювати дозу в разі зміни маси тіла. Цілком імовірно, що пацієнти у віці від 2 до 6 років потребують підтримуючої дози, яка наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

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

#### Діти віком до 2 років.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування ламотриджину для додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років (див. розділ «Особливості застосування») обмежені. Дані щодо застосування ламотриджину дітям віком до 1 місяця відсутні. Тому ламотриджин не рекомендується для застосування дітям віком до 2 років. Якщо на підставі клінічної потреби прийнято рішення щодо терапії ламотриджином, див. розділ «Особливості застосування».

#### *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 6 тижнів (таблиця 4), після чого інші психотропні та/або ПЕП 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 висипань початкова доза та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

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

|                 |               |               |             |                                            |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|--------------------------------------------|
| Схема лікування | 1-й 2-й тижні | 3-й 4-й тижні | 5-й тиждень | Цільова стабілізаційна доза (6-й тиждень)* |
|-----------------|---------------|---------------|-------------|--------------------------------------------|

**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 проявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину. | 25 мг/добу (1 прийом) | 50 мг/добу (1 або 2 прийоми) | 100 мг/добу (1 або 2 прийоми) | 200 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (1 або 2 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 (1 прийом) | 50 мг/добу (1 або 2 прийоми) | 100 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (1 або 2 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 (1 прийом) | 100 мг/добу (2 прийоми) | 200 мг/добу (2 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 (2 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.

\* Цільова стабілізаційна доза змінюється залежно від клінічної відповіді.

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*          |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|-------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Припинення прийому вальпроату</b> (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 слід                                                                                                                                  | 100 мг/добу                                                      | 200 мг/добу                                    | Підтримувати дозу 200 мг/добу (2 прийоми) |                               |
| подвоювати, не перевищуючи рівня збільшення більш ніж на 100 мг/тиждень                                                                                                                             | 200 мг/добу                                                      | 300 мг/добу                                    | 400 мг/добу                               | Підтримувати дозу 400 мг/добу |

|                                                                                                                                                                                          |             |             |             |             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|-------------|-------------|-------------|
| <b>Припинення прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину</b> (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину |             |             |             |             |
| Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенobarбіталу, 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 передбачає Підтримувати цільову дозу, отриману у результаті застосування інших лікарських засобів, які не проявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

засобів, які не проявляють (діапазон доз 100–400 мг/добу)

значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину

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.

\* У разі необхідності дозу можна збільшити до 400 мг/добу.

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: фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, рифампіцин, лопінавір/ритонавір | 200 мг/добу | 200 мг/добу | 300 мг/добу | 400 мг/добу |
|                                                                                                                                                                                                              | 150 мг/добу | 150 мг/добу | 225 мг/добу | 300 мг/добу |
|                                                                                                                                                                                                              | 100 мг/добу | 100 мг/добу | 150 мг/добу | 200 мг/добу |

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

|                                                                                                                                                                                                |                                                                                                          |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Цю схему лікування слід застосовувати в разі додаткового призначення інших лікарських засобів, які не проявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину | Підтримувати цільову дозу, отриману у результаті збільшення (200 мг/добу; діапазон доз 100–400 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.

### Відміна ламотриджину в пацієнтів із біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень, не відзначалося підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після швидкої відміни ламотриджину порівняно з плацебо. Тому пацієнти можуть припиняти прийом ламотриджину 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 щодо дозування ламотриджину для особливих груп пацієнтів.*

#### Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

Застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрел (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 приймали, 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 пацієнтами, які приймають підтримуючі дози ламотриджину та НЕ приймають індукторів його глюкуронізації.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків необхідно збільшити вдвічі (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)). Рекомендується, щоб від початку прийому гормональних контрацептивів доза ламотриджину збільшувалася на 50–100 мг/добу кожного тижня, відповідно до індивідуальної клінічної відповіді. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначеного рівня, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке перевищення не буде необхідним.

Вимірюванням концентрації ламотриджину у сироватці крові до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У разі необхідності дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають 1 тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці крові 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 препарати, що індукують глюкуронізацію

### ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину в більшості випадків необхідно зменшити на 50 % (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується поступово знижувати добову дозу ламотриджину на 50-100 мг щотижня (не більше 25 % від загальної добової дози на тиждень) протягом 3 тижнів, якщо не існує інших показань на підставі індивідуальної клінічної відповіді.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці крові до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У жінок, які бажають припинити прийом гормональних контрацептивів, що передбачають 1 тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці крові 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.

### Одночасне застосування з атазанавіром/ритонавіром.

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

Пацієнтам, які вже приймають підтримуючу дозу ламотриджину та не приймають індукторів глюкуронізації, в разі додаткового призначення атазанавіру/ритонавіру може бути потрібне збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення прийому атазанавіру/ритонавіру – її зменшення.

Контроль рівня ламотриджину у 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 існуючої 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 ламотриджину в плазмі крові слід проводити до і протягом 2-х 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 значно не відрізняється від фармакокінетики у дорослих пацієнтів віком до 65 років.

*Ниркова недостатність.*

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

## ***Печінкова недостатність.***

Початкову, зростаючу і підтримуючу дози слід зменшити приблизно на 50 % пацієнтам із помірним (ступінь В за класифікацією Чайлда-П'ю) та на 75 % пацієнтам із тяжким (ступінь С за класифікацією Чайлда-П'ю) ступенем печінкової недостатності. Зростаючу і підтримуючу дози потрібно коригувати залежно від клінічної відповіді.

-

*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 (до 18 років) з біполярним розладом 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

Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), включаючи летальні випадки. Симптомами передозування були атаксія, ністагм, порушення свідомості, великі епілептичні напади та кома. Також у пацієнтів із передозуванням спостерігали подовження інтервалу QRS на електрокардіограмі (затримка внутрішньошлуночкової провідності). Розширення комплексу QRS до більше ніж 100 мсек може бути пов'язане з більш тяжкою токсичністю.

### Лікування

У разі передозування пацієнта необхідно госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії. Необхідно застосувати терапію, направлену на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це необхідно. Додаткове лікування призначається за клінічними показаннями. 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 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

*З боку шкіри та підшкірної клітковини:* дуже часто - шкірні висипи<sup>5†§</sup>; нечасто - алопеція, реакції фоточутливості; рідко - синдром Стівенса-Джонсона<sup>§</sup>; дуже рідко - токсичний епідермальний некроліз, реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами<sup>2</sup>.

*З боку системи крові і лімфатичної системи:* дуже рідко - гематологічні відхилення<sup>1</sup> (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо - лімфаденопатія<sup>1</sup>.

*З боку імунної системи:* дуже рідко - синдром гіперчутливості<sup>2</sup>, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, порушення з боку печінки та крові дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганну недостатність; невідомо - гіпогаммаглобулінемія.

*З боку психіки:* часто - агресивність, дратівливість; дуже рідко - тик, галюцинації та сплутаність свідомості; невідомо - кошмари.

*З боку нервової системи:* дуже часто - головний біль<sup>§</sup>; часто - сонливість<sup>†§</sup>, безсоння<sup>†</sup>, запаморочення<sup>†§</sup>, тремор<sup>†</sup>, тривожний стан<sup>§</sup>; нечасто - атаксія<sup>†</sup>; рідко - ністагм<sup>†</sup>; дуже рідко - нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона<sup>3</sup>, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз<sup>†</sup>, збільшення частоти нападів; рідко - асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»).

*З боку органів зору:* нечасто - диплопія<sup>†</sup>, нечіткість зору<sup>†</sup>; рідко - кон'юнктивіт.

*З боку шлунково-кишкового тракту:* часто - нудота<sup>†</sup>, блювання<sup>†</sup>, діарея<sup>†</sup>, сухість у роті<sup>§</sup>.

*З боку гепатобіліарної системи:* дуже рідко - підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки<sup>4</sup>, печінкова недостатність.



*Розлади з боку нирок та системи сечовиділення: невідомо - тубулоінтерстиціальний нефрит, синдром тубулоінтерстиціального нефриту з увеїтом.*

*З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини: часто – артралгія<sup>§</sup>; дуже рідко – вовчакоподібні реакції.*

*Загальні порушення: часто - стомлюваність<sup>†</sup>, біль<sup>§</sup>, біль у спині<sup>§</sup>.*

#### Опис окремих небажаних реакцій

<sup>1</sup> Гематологічні відхилення та лімфоденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані з реакцією на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) чи синдромом гіперчутливості(див. розділ «Особливості застосування» та «Розлади з боку імунної системи»).

<sup>2</sup> Також повідомлялося про висип як частину цього синдрому, також відомого як DRESS. Цей стан супроводжувався 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 рідких 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.

<sup>3</sup> 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.

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

<sup>5</sup> 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 еозинофілією 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»).

Також повідомлялося, що шкірний висип є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними симптомами (див. «Розлади з боку імунної системи»).

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.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливою процедурою. Це дає змогу продовжувати контролювати співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичні працівники повинні повідомляти про всі підозрювані побічні реакції через національну систему звітності та заявнику через форму зворотного зв'язку на вебсайті: <https://kusum.ua/pharmacovigilance/>.

#### **Термін придатності.**

2 роки.

#### **Умови зберігання.**

Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

#### **Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері. По 3 або по 6 блістерів у картонній упаковці.

#### **Категорія відпуску.**

За рецептом.

#### **Виробник.**

КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ ЛТД/

KUSUM HEALTHCARE PVT LTD.

#### **Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

СП-289 (А), РІІКО Індастріал ареа, Чопанкі, Бхіваді, Діст. Алвар (Раджастан), Індія/

SP-289 (A), RIICO Industrial area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), India.