ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМОТРИН®

(LAMOTRIN)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

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

допоміжні речовини: магнію карбонат важкий, целюлоза мікрокристалічна, повідон, гідроксипропілцелюлоза низькозаміщена, сахарин натрію, кросповідон, целюлоза мікрокристалічна та гуарова камедь, ароматизатор «Чорна смородина» (Silarom 1202002208), магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки диспергованi.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки диспергованi, по 25 мг: білі або майже білі, круглі плоскоциліндричні з фаскою, без оболонки, з маркуванням «25», діаметр таблетки 5,5 мм;

таблетки диспергованi, по 50 мг: білі або майже білі, круглі плоскоциліндричні з фаскою, без оболонки, з маркуванням «50», діаметр таблетки 7 мм;

таблетки диспергованi, по 100 мг: білі або майже білі, круглі плоскоциліндричні з фаскою, без оболонки, з маркуванням «100», діаметр таблетки 9 мм.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії

Як показують результати фармакологічних досліджень, ламотриджин є дієзалежним та потенціалзалежним блокатором потенціалзалежних натрієвих каналів. Він пригнічує стійку повторну активацію нейронів і гальмує вивільнення глутамату (нейромедіатора, який відіграє ключову роль у виникненні епілептичних нападів). Імовірно, що цим ефектом зумовлені протисудомні властивості ламотриджину.

Натомість залишаються невстановленими механізми, які забезпечують терапевтичний ефект ламотриджину при біполярному розладі, хоча взаємодія з потенціалзалежними натрієвими каналами відіграє важливу роль.

Фармакодинаміка.

Дослідження впливу лікарських засобів на центральну нервову систему виявили відсутність різниці у здорових добровольців при застосуванні 240 мг ламотриджину та плацебо, тоді як і 1000 мг фенітоїну, і 10 мг діазепаму суттєво погіршували дрібну зорово-моторну координацію, моторику очей і рівновагу тіла, а також спричиняли суб'єктивний седативний ефект.

В іншому дослідженні разові пероральні дози 600 мг карбамазепіну значно погіршували дрібну зорово-моторну координацію, моторику очей та рівновагу тіла, а також збільшили частоту серцевих скорочень. При цьому результати застосування ламотриджину в дозах 150 мг і 300 мг не відрізнялися від плацебо.

Вплив ламотриджину на провідність серця

У дослідженні з участю здорових дорослих добровольців вплив повторних доз ламотриджину (до 400 мг/добу) на провідність серця оцінювали за допомогою ЕКГ у 12 відведеннях. При порівнянні з плацебо клінічно значущого впливу ламотриджину на інтервал QT не спостерігалося.

Клінічна ефективність та безпека

Профілактика епізодів настрою у пацієнтів з біполярним розладом

Ефективність ламотриджину для профілактики епізодів настрою у пацієнтів з біполярним розладом типу I оцінювали у двох дослідженнях.

Дослідження SCAB2003 – багатоцентрове, подвійно сліпе, з подвійною імітацією, плацебо- та літієконтрольоване, рандомізоване дослідження фіксованої дози для довгострокової профілактики рецидивних і рекурентних епізодів депресії та/або манії – проводили з участю пацієнтів з біполярним розладом I типу з наявним або нещодавно перенесеним великим депресивним епізодом. Після стабілізації за допомогою монотерапії ламотриджином або додаткової терапії пацієнти були випадковим чином розподілені в одну з п'яти груп лікування тривалістю до

76 тижнів (18 місяців): ламотриджин (50, 200, 400 мг/добу), літій (рівень у сироватці крові від

0,8 до 1,1 мМоль/л) або плацебо. Первинною кінцевою точкою був «час до втручання через епізод настрою (TIME)», де втручаннями вважалися додаткова фармакотерапія або електроконвульсивна терапія (ЕКТ). Дослідження SCAB2006 проводили за аналогічним зі SCAB2003 дизайном, але із застосуванням більш гнучкого режиму дозування ламотриджину (від 100 до 400 мг/добу) та з участю пацієнтів з біполярним розладом I типу з наявним або нещодавно перенесеним маніакальним епізодом. Результати наведено в таблиці 1.

Короткий зміст результатів досліджень ефективності ламотриджину для профілактики

епізодів настрою у пацієнтів з біполярним розладом I типу

Таблиця 1

Частка пацієнтів без подій на 76-му тижні						
	Дослідження SCAB2003 Біполярний розлад I типу			**Дослідження SCAB2006 Біполярний розлад I типу**		
Критерій включення	Великий депресивний епізод			Великий маніакальний епізод		
	Ламотриджин	Літій	Плацебо	Ламотриджин	Літій	Плацебо
Без втручання	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
p-значення log rank тесту	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без депресії	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
p-значення log rank тесту	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без манії	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
p-значення log rank тесту	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

Додатковий аналіз часу до першого депресивного епізоду та часу до першого маніакального/гіпоманіакального або змішаного епізоду показав, що у пацієнтів, які отримували ламотриджин, перший депресивний епізод наставав статистично пізніше, ніж у пацієнтів плацебо-групи. Статистичної різниці у часі до першого маніакального / гіпоманіакального або змішаного епізоду не виявлено.

Ефективність ламотриджину в поєднанні зі стабілізаторами настрою не вивчена належним чином.

Діти

Діти віком від 1 до 24 місяців

Ефективність та безпека допоміжної терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 до 24 місяців оцінювали у невеликому подвійно сліпому плацебоконтрольованому дослідженні відміни препарату. Лікування розпочали 177 пацієнтів з титрування дози за схемою, рекомендованою для дітей віком від 2 до 12 років. Найнижчу доступну дозу ламотриджину містять таблетки по 2 мг. Тому в деяких випадках стандартну схему дозування під час фази титрування було відповідним чином відкориговано (наприклад, шляхом застосування таблетки 2 мг через день при розрахунковій дозі менше 2 мг). Концентрації у сироватці крові визначали наприкінці 2-го тижня фази титрування та фази застосування наступної дози, зниженої або не підвищеної через досягнення концентрацій, що перевищували 0,41 мкг/мл – прогнозованих концентрацій у дорослих пацієнтів у даній часовій точці терапії. Наприкінці 2-го тижня деякі пацієнти потребували зниження дози до 90 %. 38 пацієнтів з терапевтичним ефектом (зниження частоти судомних нападів на > 40 %) рандомізували у дві групи: плацебо або подальший прийом ламотриджину. Відсутність ефективності подальшої терапії було зафіксовано у 84 % пацієнтів з групи плацебо (16 з 19) та у 54 % пацієнтів з групи ламотриджину (11 з 19). Різниця не була статистично значущою: 26,3 %, 95 % ДІ – 2,6 % < > 50,2 %, p 0,07.

Загалом до 72 тижнів 256 пацієнтів віком від 1 до 24 місяців отримували ламотриджин у дозах від 1 до 15 мг/кг/добу. Профіль безпеки ламотриджину в дітей цієї вікової групи був аналогічним до профілю безпеки у старших дітей за винятком прогресування судом (≥ 50 %), яке у дітей віком до 2 років відзначали статистично частіше (26 %), ніж у старших (14 %).

Синдром Леннокса – Гасто

Дані щодо монотерапії при нападах, пов'язаних із синдромом Леннокса – Гасто, відсутні.

Профілактика епізодів настрою у дітей (10–12 років) та підлітків (13–17 років)

У багатоцентровому, з паралельними групами, плацебоконтрольованому, подвійно сліпому, рандомізованому дослідженні відміни препарату оцінювали безпеку та ефективність ламотриджину IR в таблетках з негайним вивільненням як додаткової підтримувальної терапії для відтермінування епізодів настрою у дітей та підлітків (10–17 років) обох статей, у яких було діагностовано біполярний розлад I типу і досягнуто ремісії або покращення в результаті застосування ламотриджину в комбінації з антипсихотичними лікарськими засобами або іншими антидепресантами. Первинний аналіз ефективності (час до настання біполярної події) не показав статистично значущого результату (p 0,0717), що свідчило про відсутність ефективності. Крім того, аналіз безпеки засвідчив підвищений рівень суїцидальної поведінки у групі ламотриджину: 5 % (4 пацієнти) порівняно з 0 у групі плацебо.

Фармакокінетика.

Абсорбція

За відсутності вираженого пресистемного метаболізму препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Після перорального прийому максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години. Час досягнення максимальної концентрації дещо подовжується у разі застосування препарату після їди, однак на рівень абсорбції це не впливає. Існують значні міжіндивідуальні варіації максимальних концентрацій у рівноважному стані, проте індивідуальні показники одного пацієнта, як правило, не варіюють.

Розподіл

Приблизно 55 % дози препарату зв'язується з білками плазми крові. Токсичний ефект внаслідок витіснення з білків плазми крові малоймовірний.

Рівень розподілу становить від 0,92 до 1,22 л/кг.

Біотрансформація

Встановлено, що головним ферментом, відповідальним за метаболізм ламотриджину, є УДФ-глюкуронілтрансфераза.

Лише незначною мірою, залежно від дози, ламотриджин може індукувати власний метаболізм. Однак вплив препарату на фармакокінетику інших протисудомних засобів не доведений, а наявні дані свідчать, що взаємодія між ламотриджином та іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою цитохрому P450, малоймовірна.

Виведення

Теоретичний плазмовий кліренс у здорових добровольців становить приблизно 30 мл/хв. Кліренс ламотриджину відбувається переважно шляхом утворення метаболіту з подальшим виведенням глюкуронід-кон'югованого матеріалу із сечею. У незміненому стані менше 10 % дози виводиться із сечею. Лише 2 % перетвореного ламотриджину виводиться через кишечник. Кліренс та час напіввиведення залежать від дози. Теоретичний час напіввиведення з плазми крові здорових добровольців становить приблизно 33 години (від 14 до 103 годин). У дослідженні з участю пацієнтів із синдромом Жильбера середній теоретичний кліренс у таких суб'єктів був на 32 % нижчий, ніж у контрольній групі, але в межах діапазону, визначеного для загальної вибірки пацієнтів.

Період напіввиведення ламотриджину суттєво залежить від лікарських засобів, які застосовуються одночасно. Середній час напіввиведення може скоротитися приблизно на 14 годин при одночасному застосуванні таких індукторів глюкуронізації як карбамазепін та фенітоїн, або збільшитися приблизно на 70 годин при одночасному прийомі тільки вальпроату (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лінійність

До найвищої досліджуваної дози – 450 мг – фармакокінетика ламотриджину показувала лінійну залежність.

Окремі групи пацієнтів

Діти

Кліренс, розрахований залежно від маси тіла, вищий у дітей, ніж у дорослих, і найвищий у дітей віком до 5 років. Період напіввиведення ламотриджину у дітей загалом коротший, ніж у дорослих. При одночасному застосуванні з такими індукторами ензимів як карбамазепін та фенітоїн період напіввиведення становить у середньому приблизно 7 годин і збільшується до 45–50 годин при одночасному застосуванні винятково з вальпроатом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Діти віком від 2 до 26 місяців

У 143 пацієнтів віком від 2 до 26 місяців з масою тіла від 3 до 16 кг при пероральному застосуванні однакових доз з розрахунку на кілограм маси тіла було зафіксовано нижчий кліренс порівняно з таким у дітей віком більше 2 років з аналогічною масою тіла. Середній час напіввиведення у дітей віком до 26 місяців при застосуванні ферментоіндукуючої терапії становив 23 години, при одночасному прийомі вальпроату – 136 годин і 38 годин без застосування препаратів, які є інгібіторами або індукторами ферментів. Міжіндивідуальна варіабельність кліренсу у разі застосування пероральних доз у пацієнтів віком від 2 до 26 місяців була високою (47 %). Прогнозовані концентрації у сироватці крові пацієнтів цієї вікової групи були у межах показників у старшій групі, хоча при масі тіла менше 10 кг деякі пацієнти мали вищі показники максимальної концентрації.

Пацієнти літнього віку

Результати фармакокінетичного аналізу пацієнтів з епілепсією, які брали участь в одному дослідженні, не показали клінічно значущих відмінностей за кліренсом ламотриджину між пацієнтами літнього віку та молодими пацієнтами. Після одноразових доз теоретичний кліренс зменшувався на 12 %: з 35 мл/хв/кг у пацієнтів віком 20 років до 31 мл/хв/кг у пацієнтів віком

70 років. Після 48 тижнів лікування зниження становило 10 %: з 41 мл/хв у молодих пацієнтів

до 37 мл/хв у пацієнтів літнього віку. Фармакокінетику ламотриджину також вивчали у 12 здорових добровольців літнього віку, яким застосовували одноразову дозу 150 мг. Середнє значення кліренсу у пацієнтів літнього віку (0,39 мл/хв/кг) перебуває у межах середніх показників кліренсу (0,31 – 0,65 мл/хв/кг), отриманих у 9 дослідженнях з участю дорослих пацієнтів нелітнього віку після застосування одноразових доз від 30 до 450 мг.

Пацієнти з порушенням функцій нирок

12 добровольців із хронічною нирковою недостатністю і 6 пацієнтів на гемодіалізі отримали разову дозу 100 мг ламотриджину. Середній кліренс становив 0,42 мл/хв/кг (при хронічній нирковій недостатності), 0,33 мл/хв/кг (у період між сеансами гемодіалізу) 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 (при хронічній нирковій недостатності), 57,4 години (у період між сеансами гемодіалізу) та 13,0 години (під час гемодіалізу) порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) наявного в організмі ламотриджину виводилися впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Початкові дози ламотриджину для цієї групи пацієнтів необхідно визначати з урахуванням тих лікарських засобів, які пацієнт застосовує одночасно. Зниження підтримувальної дози може бути ефективним для пацієнтів зі значним порушенням функції нирок.

Пацієнти з порушенням функцій печінки

Дослідження фармакокінетики одноразової дози проводили з участю 24 пацієнтів з різним ступенем порушення функції печінки та 12 здорових добровольців у контрольній групі. У пацієнтів з печінковою недостатністю ступеня А, В та С (за класифікацією Чайлда – П’ю) середній теоретичний кліренс ламотриджину становив відповідно 0,31 мл/хв/кг, 0,24 мл/хв/кг та 0,10 мл/хв/кг порівняно з 0,34 мл/хв/кг у добровольців контрольної групи. Початкову, титровану та підтримувальну дози для пацієнтів з печінковою недостатністю помірного та тяжкого ступенів необхідно зменшити.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження in vitro показали, що ламотриджин у концентраціях, які відповідають терапевтичним дозам, проявляє антиаритмічну активність класу IB. Він пригнічує серцеві натрієві канали людини, демонструючи швидку кінетику початку і кінця, а також сильну потенціалзалежність, що відповідає дії інших антиаритмічних засобів класу IB. У терапевтичних дозах ламотриджин не уповільнював шлуночкову провідність (з розширенням QRS) у здорових добровольців при ретельному дослідженні QT. Втім у пацієнтів з клінічно важливим структурним або функціональним захворюванням серця ламотриджин може потенційно уповільнити шлуночкову провідність серця (з розширенням QRS) і спричиняти проаритмію (див. розділ «Особливості застосування»).

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. Препарат 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 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.

Препарат Ламотрин® не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

Препарат Ламотрин® протипоказаний пацієнтам із відомою гіперчутливістю до ламотриджину або до будь-якого іншого компонента препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Дослідження взаємодій проводили з участю лише дорослих пацієнтів.

Було встановлено, що уридин 5’-дифосфо (УДФ)-глюкуроніл трансфераза (УГТ) – це фермент, що відповідає за метаболізм ламотриджину. Таким чином, препарати, що індукують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4) сильної або помірної дії, які, як відомо, індукують глюкуронілтрансферазу, також можуть посилити метаболізм ламотриджину.

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

Ті препарати, які, як доведено, мають клінічно значущий вплив на концентрацію ламотриджину, вказані в Таблиці 2. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських засобів представлені у розділі «Спосіб застосування та дози». Крім того, у цій таблиці перераховані ті препарати, які, як було показано, мало чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину. Як правило, не очікується, що одночасне застосування таких препаратів матиме будь-який клінічний вплив. Однак слід застерегти пацієнтів з епілепсією, чий стан хвороби особливо чутливий до коливань концентрації ламотриджину.

Вплив лікарських засобів на концентрацію ламотриджину

Таблиця 2

Лікарські засоби, що підвищують концентрацію ламотриджину	Лікарські засоби, що зменшують концентрацію ламотриджину	Лікарські засоби, що незначно чи взагалі не впливають на концентрацію ламотриджину
Вальпроат	Карбамазепін, фенітоїн, примідон, фенобарбітал, рифампіцин, лопінавір/ритонавір, атазановір/ритонавір, комбінація етинілестрадіол/левоноргестрел*	Літій, бупропіон, оланзапін, окскарбазепін, фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалін, топірамат, зонізамід, арипіпразол, лакозамід, парацетамол, перампанел

*Докладну інформацію щодо дозування див. у підрозділі «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. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно у два рази. Пацієнтам, які одночасно отримують вальпроат, необхідно застосовувати відповідний режим дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі ПЕП (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують ферменти цитохрому Р450, також індукують УГТ та прискорюють метаболізм ламотриджину. Пацієнтам, які одночасно отримують фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або примідон, необхідно застосовувати відповідний режим дозування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

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

Відомо, що у процесі досліджень з участю здорових дорослих добровольців, які приймали дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин, зі свого боку, не змінював метаболізм окскарбазепіну. Пацієнтам, які одночасно отримують окскарбазепін, слід застосовувати режим дозування для допоміжної терапії ламотриджином без вальпроату і без індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

У процесі досліджень з участю здорових 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 протягом 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 теоретичний кліренс ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацетамом та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрації обох препаратів у сироватці крові під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень. За цими даними, речовини не змінюють фармакокінетику одна одної.

Рівноважна концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при одночасному 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) протягом 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

На концентрацію ламотриджину у плазмі крові не впливало одночасне 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 менше ніж на 10 %.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень *in vitro* засвідчили, що ламотриджин не витісняє інші протиепілептичні препарати 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 безводного, що застосовувався 2 рази на добу впродовж 6 днів 20 здоровими добровольцями, фармакокінетика літію не змінилась.

У дослідженні з участю 12 пацієнтів багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику разової дози ламотриджину і призвели лише до незначного збільшення площі під кривою «концентрація-час» глюкуроніду ламотриджину.

У досліджені з участю здорових дорослих добровольців 15 мг оланзапіну зменшували C_{max} площу під кривою «концентрація-час» (AUC) у середньому на 24 % та 20 % відповідно. 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 процесі досліджень з участю 14 здорових дорослих добровольців. При одночасному застосуванні 2 мг рисперидону з ламотриджином у 12 з 14 добровольців повідомляли про виникнення сонливості порівняно з 1 на 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У процесі клінічного дослідження з участю 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (100 – 400 мг/добу), дозу арипіпразолу було збільшено з 10 мг/добу до 30 мг/добу протягом 7 днів та застосовано ще протягом 7 днів. Загалом спостерігалося приблизно 10 % зменшення C_{max} та AUC ламотриджину.

Експерименти *in vitro* показали, що присутність амітриптиліну, бупропіону, клоназепаму, галоперидолу або лоразепаму мінімальною мірою може сповільнювати утворення первинного метаболіту ламотриджину 2-N-глюкуроніду. Ці досліди також засвідчили, що метаболізм ламотриджину не пригнічується клозапіном, флуоксетином, фенелзином, рисперидоном, сертраліном або тразодоном. За даними вивчення метаболізму буфуралолу в мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP2D6.

Взаємодія з гормональними контрацептивами

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину

Відомо що, у процесі дослідження з участю 16 жінок-добровольців, які приймали таблетку ламотриджину з комбінацією етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг, було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що, зі свого боку, спричинило зменшення AUC та C_{max} ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. За умови тижневої перерви застосування контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву), концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала протягом тижневої перерви, досягаючи в середньому приблизно у 2 рази вищу, ніж при одночасному застосуванні препаратів (див. розділи «Особливості застосування»). При одночасному застосуванні гормональних контрацептивів корекція доз ламотриджину на етапі титрування не потрібна. Однак підтримувальні дози ламотриджину слід збільшувати або зменшувати щоразу, коли пацієнтка починає або припиняє прийом гормональних контрацептивів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів

За даними досліджень, у 16 жінок-добровольців ламотриджин у рівноважних концентраціях при застосуванні 300 мг препарату не впливав на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептиву. Спостерігалося постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю, що зі свого боку, спричиняло зменшення AUC та C_{max} левоноргестрелю в середньому на 19 % та 12 % відповідно. Вимірювання сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення яєчникової гормональної активності в деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону в сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жодної із 16 жінок. Вплив змін рівнів сироваткових

фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на овуляторну активність яєчників невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Особливості застосування» щодо дозування для жінок, які приймають гормональні контрацептиви, та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину в добовій дозі понад 300 мг не досліджували. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводили.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

Відомо, що у процесі досліджень з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіврозпаду ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Пацієнтам, які отримують супутню терапію рифампіцином, потрібно дотримуватися режиму лікування, рекомендованого для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень з участю здорових добровольців, лопінавір / ритонавір приблизно у 2 рази знижує плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Пацієнтам, 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 з участю здорових добровольців, застосування атазанавіру / ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшувало AUC та C_{max} ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно. Пацієнтам, які вже застосовують лопінавір / ритонавір, слід дотримуватися відповідного режиму дозування ламотриджину (див. розділ «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 у плазмі крові у середньому на 20 % та 25 % відповідно.

Дослідження *in vitro* продемонстровали, що лише ламотриджин, але не його N(2)-глюкуронід метаболіт, є інгібітором органічних катіонних транспортерів 2 (ОКТ 2) у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані свідчать, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з IC_{50} показником 53,8 µМ. Одночасне застосування ламотриджину з лікарськими засобами, які є субстратами ОКТ 2 і виводяться нирками (наприклад, метформін, габапентин, вареніклін), може спричиняти підвищення плазмових концентрацій цих препаратів. Клінічна значущість цього ефекту залишається нез’ясованою, але пацієнтам, які паралельно приймають такі лікарські засоби, ламотриджин слід застосовувати з обережністю.

Особливості застосування.

Спеціальні застереження

Шкірні висипання

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання помірні і минають без лікування, однак повідомляли про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували

госпіталізації та припинення лікування ламотриджином. До них належали випадки виникнення висипань, що потенційно загрожували життю, зокрема синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS), також відома як синдром гіперчутливості (HSS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса-Джонсона або токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна.

У дорослих, які брали участь у дослідженнях із дотриманням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипань становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностували синдром Стівенса-Джонсона (1 на 1000).

Частота тяжких шкірних висипань у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1000.

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

За даними досліджень із застосуванням ламотриджину, частота випадків висипань, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію. Тому лікарі повинні брати до уваги можливість розвитку побічної реакції на препарат у дітей, якщо виникають висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

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

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

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.

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити лікування ламотриджином, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов’язані з прийомом препарату. Не рекомендується відновлювати прийом ламотриджину у випадках, коли його попереднє призначення було відмінене через появу висипань. У такому разі при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Також повідомлялося, що шкірні висипання є частиною DRESS-синдрому, також відомий як синдром гіперчутливості. Цей стан супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення показників крові від норми та 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. Важливо відзначити, що ранні ознаки підвищеної чутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть у разі 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 оборотний характер, але іноді може повторюватися при повторному застосуванні ламотриджину. Повторне застосування 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 і 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: гарячка, висипання, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, цитопенія, підвищення сироваткової концентрації феритину, гіпертригліцеридемія та порушення функції печінки і згортання крові. Симптоми виникають зазвичай 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.

Клінічне погіршення та суїцидальний ризик

При лікуванні пацієнтів з різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомляли про суїцидальні наміри та поведінку. Дані метааналізу рандомізованих плацебо-контрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, продемонстрували 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 потрібно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та ті, хто доглядають за ними, повинні звернутися за медичною допомогою.

У пацієнтів з біполярними розладами погіршення симптомів депресії та/або суїцидальної поведінки може спостерігатися незалежно від того, чи застосовували вони препарати для

лікування біполярного розладу, зокрема ламотриджин.

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 молодих та пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного спостереження під час лікування.

При клінічному погіршенні (включаючи появу нових симптомів) та/або появі суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів, слід розглянути доцільність зміни терапевтичного режиму, включаючи припинення прийому препарату.

Гормональні контрацептиви

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину

Комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг збільшує виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що зі свого боку зменшує рівень ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Зниження рівня ламотриджину може призводити до втрати контролю над судомами. Для отримання максимального терапевтичного ефекту в більшості випадків потрібно збільшити (шляхом титрації) підтримувальну дозу ламотриджину (у 2 рази). Після припинення прийому гормональних контрацептивів кліренс ламотриджину може зростати удвічі. Збільшення концентрацій ламотриджину може провокувати дозозалежні побічні реакції, тому пацієнтки мають перебувати під пильним наглядом лікаря. У жінок, які ще не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення може провокувати дозозалежні побічні реакції, тому слід розглянути доцільність контрацепції без тижневої перерви між курсами (наприклад, безперервна гормональна контрацепція або негормональні методи).

Взаємодію ламотриджину з іншими пероральними контрацептивами або гормонозамісними препаратами не досліджували, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів

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 у разі, 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 приймають ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнти повинні своєчасно повідомляти про зміни в менструальному циклі, наприклад про появу раптової кровотечі.

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

Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів (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 із субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад із 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 в еритроцитах протягом одного року та концентрації фолатів в еритроцитах протягом п’яти років.

Ниркова недостатність

У процесі досліджень одноразової дози у пацієнтів із термінальними стадіями ниркової недостатності концентрація ламотриджину у плазмі крові суттєво не змінювалася. Однак можлива кумуляція глюкуронідного метаболіту. Тому при лікуванні пацієнтів з ураженнями нирок необхідно дотримуватися обережності.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин

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

Розвиток дітей

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

Синдром Бругада – тип ЕКГ та інші порушення серцевого ритму і аномалії провідності

Аритмогенна ST-T аномалія і типова ЕКГ синдрому Бругади спостерігались у пацієнтів, які застосовували ламотриджин. Дослідження in vitro показали, що ламотриджин у концентраціях, які відповідають терапевтичним дозам, може уповільнювати шлуночкову провідність (з розширенням комплексу QRS) і спричиняти проаритмію у пацієнтів із хворобами серця. Ламотриджин діє як слабкий антиаритмічний засіб класу IB, що зумовлює потенційні ризики розвитку тяжких або летальних серцевих подій. Одночасне застосування інших блокаторів натрієвих каналів може посилювати такі ризики. За підсумками глибокого аналізу впливу на інтервал QT у здорових добровольців ламотриджин у терапевтичних дозах до 400 мг/добу не уповільнював шлуночкову провідність (з розширенням комплексу QRS) і не призводив до подовження інтервалу QT. Необхідно ретельно зважити доцільність застосування ламотриджину пацієнтам із клінічно значущими структурними або функціональними захворюваннями серця, такими як синдром Бругада або інші серцеві каналопатії, серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, блокада серця або шлуночкові аритмії. Якщо призначення ламотриджину таким пацієнтам є клінічно обґрунтованим, перед початком застосування препарату слід проконсультуватися з лікарем-кардіологом.

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 висипань), дозу ламотриджину слід зменшувати поступово, протягом не менше 2 тижнів.

За даними літератури, тяжкі епілептичні напади, включаючи епілептичний статус, 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 щодо частоти виникнення нападів замість покращення стану. У пацієнтів, які мають більше ніж один 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 ламотриджином у комбінації з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування комбінацією неіндукуючих ферментів протиепілептичних засобів. Причина цього невідома.

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

Біполярні розлади

Діти (віком до 18 років)

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Загальний ризик, пов’язаний із прийомом протиепілептичних препаратів

Жінкам репродуктивного віку потрібна консультація фахівця. Коли жінка планує вагітність, протиепілептичну терапію слід переглянути відповідним чином. Якщо пацієнтка вже отримує протиепілептичні препарати, необхідно уникати різкої відміни, оскільки це може призвести до рецидиву епілептичних нападів і мати серйозні наслідки для жінки та плода. Перевагу слід надавати монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП збільшує ризики розвитку вроджених вад порівняно із монотерапією, залежно від застосованих ПЕП.

Ризик, пов’язаний із застосуванням ламотриджину

Вагітність

Велика кількість даних щодо вагітних жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у

І триместрі вагітності (більше 8700), не вказують на суттєве підвищення ризику виникнення

серйозних вроджених вад розвитку, в тому числі розщілини губи та піднебіння. Дослідження на тваринах показали ембріофетальну токсичність.

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

Ламотриджин має слабкий інгібіторний вплив на дигідрофолатредуктазу, тому теоретично може підвищити ризик порушення ембріонального розвитку шляхом зменшення рівня фолієвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість прийому фолієвої кислоти під час планування та у ранні терміни вагітності.

Фізіологічні зміни у період вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Існують повідомлення про зниження концентрації ламотриджину у плазмі крові під час вагітності з потенційним ризиком втрати контролю над нападами. Після пологів рівень ламотриджину може швидко збільшитися з потенційним ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому концентрації ламотриджину у сироватці крові слід контролювати до, під час та після вагітності та незабаром після пологів. За необхідності слід адаптувати дозу для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці на тому ж рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічної відповіді. Крім того, після пологів необхідно контролювати виникнення дозозалежних небажаних явищ.

Період годування груддю

Повідомлялося, що ламотриджин проникає у грудне молоко в різних концентраціях, у результаті чого загальна концентрація ламотриджину в немовляти може досягати приблизно 50 % від концентрації ламотриджину, зареєстрованої у матері. Тому у деяких дітей, які знаходилися на грудному вигодовуванні, рівень ламотриджину у сироватці крові міг досягати рівнів, при яких був можливий фармакологічний ефект.

Необхідно співвідносити потенційну користь від годування груддю з можливим ризиком виникнення побічної дії у дитини. Якщо жінка, яка отримує лікування ламотриджином, вирішує годувати груддю, необхідно ретельно спостерігати за малюком та відстежувати небажані явища, такі як седативний ефект, висипання, погане збільшення 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 з участю добровольців було виявлено, що ефект ламотриджину, пов’язаний із координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб’єктивний седативний ефект не відрізняються від такого при застосуванні плацебо. При застосуванні ламотриджину у клінічних дослідженнях повідомлялося про побічні реакції неврологічного характеру, такі як запаморочення та диплопію, тому пацієнти повинні спочатку оцінити власну реакцію на

лікування ламотриджином, перед тим як сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на протиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем щодо можливості керування автомобілем у цих випадках.

Спосіб застосування та дози.

Таблетки ламотриджину, що диспергуються, можна розжовувати, розчиняти у невеликій кількості води (як мінімум достатньої, щоб покрити всю таблетку) або ковтати цілими, запиваючи невеликою кількістю води. Не потрібно намагатися розділити жувальну таблетку для прийому.

Якщо розрахована 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.

Повторний початок лікування.

Лікарям слід оцінити необхідність збільшення дози до підтримувальної при поновленні прийому ламотриджину для пацієнтів, які з будь-якої причини припинили прийом ламотриджину, 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 підтримувальної. Якщо інтервал від моменту припинення прийому ламотриджину перевищує п’ять періодів напіввиведення, слід підвищити дозу препарату Ламотрин® до підтримувальної за існуючою схемою.

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

Епілепсія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримувальні дози для дорослих і дітей віком від 13 років (див. таблицю 3), а також для дітей віком від 2 до 12 років (див. таблицю 4) 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»).

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

Таблиця 3

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримувальна доза

Монотерапія	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100–200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримувальної 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 підтримувальної 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 підтримувальної 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 підтримувальної 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.

Діти віком від 2 до 12 років: рекомендована схема лікування епілепсії

(загальна добова доза в мг/кг маси тіла/добу)**

Таблиця 4

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримувальна 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 підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна 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 підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,3 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна 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 фенітоїну, 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 підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна 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 підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна 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 дози цілої таблетки.

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 підтримувальної дози, яка наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

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

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 підтримувальні дози для дорослих віком від 18 років наведені в таблицях нижче. Схема переходу включає збільшення дози ламотриджину до підтримувальної стабілізаційної дози протягом шести тижнів (таблиця 5), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності (таблиця 6). Схеми коригування дози після додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів та/або ПЕП наведено у таблиці 7. Через ризик розвитку висипу початкова доза та темп подальшого підвищення дози не повинні перевищуватися (див. розділ «Особливості застосування»).

Дорослі (віком від 18 років): рекомендована схема збільшення дози до досягнення

підтримувальної стабілізаційної добової дози при лікуванні біполярних розладів

Таблиця 5

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	5-й тиждень	Цільова стабілізаційна доза (6-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 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 – 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.

* Цільова стабілізаційна доза змінюється залежно від клінічної відповіді.

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

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

Таблиця 6

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	100 мг/добу	200 мг/добу	Підтримують дозу 200 мг/добу (два прийоми)	
подвоюють, не перевищуючи рівня збільшення більш ніж на 100 мг/тиждень	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу	Підтриму-ють 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 2 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.

* За 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.

Таблиця 7

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 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

Відомо, що 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)

Препарат Ламотрин® 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 препарату Ламотрин® для особливих груп пацієнтів

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви

Застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) збільшує кліренс ламотриджину приблизно у два рази, що призводить до зниження рівня ламотриджину. Після титрування може бути необхідним застосування більш високих підтримувальних доз ламотриджину (майже вдвічі більших) для досягнення максимальної терапевтичної відповіді. Протягом тижня, коли препарат не приймали, спостерігалося підвищення рівня ламотриджину у

2 рази. 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Початок прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які приймають підтримувальні дози ламотриджину і НЕ приймають індукторів його глюкуронізації

Підтримувальну дозу ламотриджину у більшості випадків потрібно буде збільшити у 2 рази (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Особливості застосування»). Рекомендується, щоб від початку прийому гормональних контрацептивів доза ламотриджину збільшувалася від 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 в сироватці крові 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 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 «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»).

Припинення прийому гормональних контрацептивів пацієнтами, які вже приймають підтримувальні дози ламотриджину і НЕ приймають препарати, що індукують глюкуронізацію ламотриджину.

Підтримувальну дозу ламотриджину у більшості випадків необхідно зменшити на 50 % (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» і «Особливості застосування»). Добову дозу ламотриджину рекомендується знижувати поступово на 50-100 мг щотижня (не більше 25 % від загальної 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 один 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 підтримувальні дози ламотриджину, а також приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Коригування рекомендованої підтримувальної 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 підтримувальну 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 підтримувальні 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 у 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 препарату 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 підтримувальної дози може бути ефективним для пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність

Початкову, зростаючу і підтримувальну дози слід зменшити приблизно на 50 % пацієнтам із помірним (шкала Чайлда-П’ю, ступінь В) та на 75 % пацієнтам із тяжким (шкала Чайлда-П’ю, ступінь С) ступенем печінкової недостатності. Зростаючу і підтримувальну 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 при передозуванні повідомлялося про розширення зубця QRS (затримка внутрішньошлуночкового проведення) та подовження інтервалу QT. 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 підтримувальної терапії. Необхідно застосувати терапію, направлену на зниження абсорбції (активоване вугілля), якщо це необхідно. Додаткове лікування призначається за клінічними показаннями, враховуючи потенційні ризики впливу на шлуночкову провідність. 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 процесі 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 побічних реакцій використано таку класифікацію:

дуже часто (≥1/10), часто (≥1/100, < 1/10), нечасто (≥1/1 000, < 1/100), рідко (≥1/10 000, < 1/1 000), дуже рідко (< 1/10000), частота невідома (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 відхилення[1] (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»); невідомо – лімфаденопатія[1], псевдолімфома шкіри.

З боку імунної системи: дуже рідко - синдром гіперчутливості[2]; 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 Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів.

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

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 печінки[4], 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 з увеїтом.

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

<u>Опис окремих небажаних реакцій</u>

[1] Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути пов'язані з реакцією лікарського засобу з еозинофілією 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 різними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення у параметрах крові, 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, які приймали ламотриджин, та у 5–6 % пацієнтів, які 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 Лаєлла) 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 летального наслідку (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.

Звітування про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності. 3 роки.

Умови зберігання. Зберігати в оригінальній упаковці при температурі не вище 25 ºС. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

ФармаПас С.А./

PharmaPath S.A.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

28 Октовріу, 1, Айя-Варвара, 123 51, Греція/

28is Oktovriou 1, Agia Varvara, 123 51, Greece.

Заявник.

ТОВ «АСІНО УКРАЇНА»

Місцезнаходження заявника.

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

У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Асіно Україна» за адресою: бульвар Вацлава Гавела, 8, м. Київ, 03124, тел./факс: 38 044 281 23 33.