

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
06.10.14 № 705
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2112/01/01
UA/2112/01/02
UA/2112/01/03

ЗМІНИ ВНЕСЕНО
Наказ Міністерства охорони
здоров'я України
04.07.2017 № 760

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМОТРИН 25
(LAMOTRIN 25)
ЛАМОТРИН 50
(LAMOTRIN 50)
ЛАМОТРИН 100
(LAMOTRIN 100)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

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

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

Лікарська форма. Таблетки.

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

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин – похідне фенілтриазину – протиепілептичний засіб, механізм дії якого пов'язаний з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення збуджуючих нейротрансмітерів, насамперед глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

Фармакокінетика.

Після прийому внутрішньо препарат швидко та повністю абсорбується у травному тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години.

Прийом їжі подовжує цей час, але не впливає на ступінь абсорбції. Зв'язування з білками плазми становить 55 %.

Ламотриджин зазнає інтенсивного метаболізму, основним метаболітом є N-глюкуронід.

У дорослих період напіввиведення становить 29 годин. Ламотриджин має лінійний фармакологічний профіль. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів та частково у незміненому вигляді, переважно з сечею.

Спеціальні групи пацієнтів.

Діти.

Кліренс залежно від маси тіла у дітей вищий, ніж у дорослих, з 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.

Повідомлялось, що результати фармакокінетичного аналізу у групах пацієнтів, який включав як пацієнтів літнього віку, так і молодих пацієнтів з епілепсією, які приймали участь в одному дослідженні, виявили, що кліренс ламотриджину не змінився до клінічно значущого показника. Є дані, що після одноразових доз явний кліренс зменшився на 12 % з 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 молодію та літньою групами. Повідомлялось, що фармакокінетика ламотриджину була вивчена у пацієнтів літнього віку, яким була призначена одноразова доза 150 мг. Також повідомлялося, що середнє значення кліренсу у пацієнтів літнього віку (0,39 мл/хв/кг) знаходиться між середнім значенням кліренсу (від 0,31 до 0,65 мл/хв/кг), отриманого у дослідженнях, проведених серед дорослих пацієнтів не літнього віку після отримання ними одноразової дози від 30 до 450 мг.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

Відомо, що пацієнтам із хронічними порушеннями функцій нирок, та пацієнтам, що проходять гемодіаліз, була надана єдина доза у 100 мг ламотриджину. Середні значення CL/F становили 0,42 мл/хв/кг (хронічні порушення функцій нирок), 0,33 мл/хв/кг (період між гемодіалізом) та 1,57 мл/хв/кг (під час гемодіалізу) порівняно з 0,58 мл/хв/кг у здорових пацієнтів. Середній період напіввиведення з плазми крові становив 42,9 години (хронічні порушення функцій нирок), 57,4 годин (період між гемодіалізом) та 13,0 годин (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 годинами у здорових пацієнтів. У середньому приблизно 20 % (від 5,6 до 35,1) від присутньої у тілі кількості ламотриджину знижувалось впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу. Для даної групи пацієнтів визначення початкової дози ламотриджину має базуватись на режимі прийому протиепілептичних препаратів пацієнтом; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

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

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія парціальних та генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто.

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

Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію препаратом Ламотрин.

Монотерапія типових малих епілептичних нападів.

Біполярні розлади у дорослих.

Для запобігання фазам емоційних порушень у хворих на біполярні розлади, переважно попереджаючи депресивні епізоди.

Протипоказання.

Гіперчутливість до ламотриджину або до інших компонентів препарату.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Встановлено, що уридиндифосфоглюкуронілтрансфераза – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Немає достовірних доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення окиснювальних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, і малоімовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином та лікарськими засобами, які метаболізуються цитохромними P450 ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, однак цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Таблиця 1

Вплив інших ліків на глюкуронізацію ламотриджину

Ліки, які значно пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які значно індукують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які не пригнічують та не індукують глюкуронізацію ламотриджину
Вальпроат	Карбамазепін Фенітоїн Примідон Фенобарбітал Рифампіцин Лопінавір/ритонавір Атазановір/ритонавір* Комбінація «етинілестрадіол/левоноргестрель»**	Літій Бупропіон Оланзапін Окскарбазепін Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонізамід Арипіпразол

* 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 вивчалися, 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, що приймають гормональні контрацептиви та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»).

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

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

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують мікросомальні ферменти печінки, індукують метаболізм глюкуронізації ламотриджину та прискорюють метаболізм ламотриджину.

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включають запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору та нудоту у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища зазвичай зникають при зменшенні дози

карбамазепіну. Подібні ефекти проявилися при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну (лікарський засіб, що не пригнічує та не індукуює печінкові ферменти). Відомо, що у дослідженні на здорових дорослих добровольцях, які застосовували дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не змінював метаболізм окскарбазепіну.

Повідомлялось, що у дослідженні на здорових пацієнтах 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. Доступні дані вказують на те, що відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин із або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

Відомо, що потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацитамом та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час плацебо контрольованих 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.

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

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

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

Лікарські засоби, які не пригнічують та не індукують печінкові ферменти (літій, бупропіон, оланзапін, арипіпразол).

Відомо, що при одночасному застосуванні 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, впродовж 6 днів, фармакокінетика літію не змінювалась. Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не мають статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину, спостерігається лише слабке підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину. Оланзапін зменшує площу під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальну концентрацію (C_{max}) ламотриджину в середньому на 24 % і 20 % відповідно. Такий виражений ефект у клінічній практиці зустрічається рідко. Ламотриджин у дозі 200 мг не впливає на фармакокінетику оланзапіну. Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону з ламотриджином повідомлялося про виникнення сонливості. Доступні дані вказують на те, що не було виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У пацієнтів з біполярними розладами, які отримували ламотриджин (≥ 100 мг/добу), та арипіпразол з поступовим збільшенням дози від 10 мг/кг до 30 мг/кг впродовж 7 днів, та призначенням ще впродовж 7 днів, спостерігалось приблизно 10 % зменшення C_{max} та AUC ламотриджину. Не очікується, що ефект таких змін буде мати клінічні наслідки.

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

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

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

Є дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг» (препарати, які значно індукують печінкові ферменти) збільшує виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що у свою чергу спричиняє зменшення площі під кривою AUC та C_{max} ламотриджину, в середньому на 52% та 39% відповідно.

За умови тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву), концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала, досягаючи концентрації, що була приблизно в 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та розділ «Особливості застосування»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

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

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

Лікарські засоби, які значно індукують печінкові ферменти (рифампіцин, лопінавір/ритонавір, атазанавір/ритонавір).

Рифампіцин впливає на рівень виведення (збільшує) і період напіврозпаду (зменшує) ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Лопінавір/ритонавір приблизно у два рази знижує плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації.

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

Застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшує AUC та C_{max} ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно (див. підрозділ «Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози»). Дані вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) продемонстрували, що ламотриджин, але не N(2)-глюкуронід метаболіт, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2 з IC_{50} показниками 53,8 μ M та 186 μ M відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

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

Особливості застосування.

Спеціальні застереження.

Якщо Ламотрин забезпечує задовільний контроль нападів, інші протиепілептичні препарати можна відмінити. При переведенні хворого на монотерапію препаратом Ламотрин або при додатковому призначенні інших протиепілептичних препаратів при лікуванні препаратом Ламотрин слід враховувати можливість зміни фармакокінетики ламотриджину.

Шкірні висипання.

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипань (див. розділ «Побічні реакції»).

У більшості випадків висипання помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, які вимагають госпіталізації та відміни препарату.

До них належать випадки виникнення висипань, що потенційно загрожують життю, зокрема синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Побічні реакції»).

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

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарям слід приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникають висипання і гарячка впродовж 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 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а також із супутнім застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю слід призначати ламотриджин пацієнтам, у яких були алергія або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, оскільки частота появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу. При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та відмінити прийом ламотриджину, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані із застосуванням препарату. Не рекомендується повторно призначати лікування ламотриджином, якщо воно було припинено через появу висипань. У разі необхідності повторного призначення препарату слід зважити очікувану користь від лікування і можливий ризик.

Реакції гіперчутливості.

Повідомлялося, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки 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 при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити прийом ламотриджину. У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотний розвиток, але у деяких випадках може повертатися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, яким ламотриджин був відмінений у зв'язку з появою асептичного менінгіту при попередньому його призначенні, призначати ламотриджин повторно не слід.

Суїцидальний ризик.

Також є дані, що хворі на епілепсію мають підвищений ризик суїцидальності, оскільки у них можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу.

Від 25% до 50 % пацієнтів з біполярними розладами мають хоча б одну суїцидальну спробу, і вони можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів і поведінки (суїцидальність) незалежно від того, чи застосовували вони препарати для лікування біполярних розладів, зокрема ламотриджин.

За даними мета-аналізу із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, було продемонстровано незначне збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому за пацієнтами слід ретельно спостерігати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак пацієнтам та тим, хто доглядає за ними, слід звернутися за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі.

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

У пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, а також у тих, хто демонстрував значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати ретельного спостереження під час лікування.

Пацієнти та особи, які доглядають за пацієнтами, повинні бути попереджені про необхідність спостереження за будь-яким погіршенням їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/спроб або схильністю до самоушкодження для своєчасного звернення по медичну допомогу при виникненні цих симптомів.

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

Припинення прийому препарату.

При лікуванні епілепсії раптова відміна ламотриджину, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. За винятком випадків, коли стан пацієнта потребує раптової відміни препарату (наприклад, при появі висипань), дозу ламотриджину слід зменшувати поступово протягом щонайменше 2 тижнів.

Після раптової відміни препарату у пацієнтів з біполярними розладами не відзначали збільшення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій. Тому таким пацієнтам припиняти застосування препарату можна одразу, без поступового зменшення дози.

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Змінювати дозу немає необхідності. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів середнього віку.

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

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

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

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.

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

Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна 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.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

Жінки, які починають приймати гормональні контрацептиви або завершують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні перебувати під постійним наглядом лікаря для проведення коригування підтримуючої дози ламотриджину (див. розділи «Спосіб застосування та дози», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Не можна ігнорувати можливість зниження ефективності гормональних контрацептивів при їхньому одночасному застосуванні з ламотриджином. У деяких пацієнок, які приймають пероральні контрацептиви, можливі зміни менструального циклу, про що вони повинні своєчасно інформувати лікаря.

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 ламотриджину можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні ламотриджину не відбувається будь-яких істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах протягом 1 року, а також концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.

Порушення функцій нирок.

У пацієнтів з термінальною стадією порушення функції нирок концентрація ламотриджину у плазмі крові суттєво не змінюється. Однак можлива кумуляція глюкуронідного метаболіту. Застосовувати препарат для лікування пацієнтів з ураженням нирок слід з обережністю. Для пацієнтів з термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування, для пацієнтів зі значною нирковою недостатністю слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Порушення функції печінки.

Початкова доза, збільшення доз та підтримуюча доза повинні бути зменшені загалом на 50 % у пацієнтів з помірним та на 75 % з тяжким порушенням функції печінки. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються відповідно до клінічного ефекту.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин.

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

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, не менше 2 тижнів.

За опублікованими даними, тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування ламотриджином. Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращення стану. У пацієнтів, які мають більше ніж 1 тип нападів, покращення контролю за одним типом нападів слід ретельно зважити порівняно з погіршенням контролю за іншим типом нападів. Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування комбінацією з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування комбінацією протиепілептичними засобами, що не індують ферменти. Причина цього невідома.

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

Біполярні розлади.

Діти та підлітки.

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

Фертильність.

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

Тератогенність.

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

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

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних препаратів загалом.

Спеціальні поради необхідно надавати жінкам репродуктивного віку. При плануванні вагітності необхідність лікування протиепілептичними засобами слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію і які вже лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини.

Ризик виникнення вроджених аномалій у дітей, матері яких лікувалися протиепілептичними лікарськими засобами, вищий порівняно з таким у загальній популяції приблизно на 3 %. Найпоширенішими дефектами, про які повідомлялося, є розщілина губи (заяча губа), вади розвитку серцево-судинної системи та дефекти нервової трубки. Ризик виникнення вроджених вад вищий при комбінованій протиепілептичній терапії порівняно з монотерапією, тому слід, де це можливо, використовувати монотерапію.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

За доступними даними, у жінок які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності, загалом не було відчутного збільшення ризику виникнення більшості вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомлялося про збільшений ризик виникнення такої вродженої вади, як ізольована розщілина ротової порожнини. За доступними даними контрольованих досліджень не було продемонстровано збільшення ризику розвитку ізольованої розщілини ротової порожнини порівняно з іншими вадами після застосування ламотриджину.

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

Даних про застосування ламотриджину при комбінованій терапії недостатньо, щоб зробити висновок, чи має ламотриджин вплив на ризик виникнення вад розвитку, асоційованих з іншими препаратами.

Як і інші препарати, ламотриджин слід призначати у період вагітності тільки у випадку, якщо очікувана користь для матері переважає можливий ризик для плода.

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

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину у період вагітності, що потенційно збільшували ризик втрати контролю за нападами. Тому вагітним, які застосовують ламотриджин, слід постійно перебувати під наглядом лікаря.

Після народження дитини рівень ламотриджину може швидко збільшитися з потенційним ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому рівень ламотриджину у сироватці крові слід перевіряти перед, у період вагітності та після пологів. У разі необхідності дозу ламотриджину слід модифікувати для підтримки концентрації ламотриджину у сироватці крові на тому рівні, що був до вагітності, або адаптувати відповідно до клінічного стану. Додатково слід контролювати дозозалежні побічні реакції після народження дитини.

Період годування груддю.

Повідомлялось, що ламотриджин виділяється у грудне молоко у варіабельних концентраціях. При цьому рівень ламотриджину у немовляти може досягати 50 % відповідного рівня у матері. Тому у деяких дітей, які знаходились на грудному годуванні, рівень ламотриджину у сироватці крові може досягати рівнів, при яких можливий фармакологічний ефект. У зв'язку з цим користь від годування груддю повинна бути порівнянна з можливим ризиком виникнення побічних реакцій у дитини.

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

Доступні дані вказують на те, що ефект ламотриджину, пов'язаний із координацією зору, руху очей, управління тілом і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. У період лікування ламотриджином можливі побічні реакції неврологічного характеру, такі як запаморочення та диплопія. Пацієнти повинні оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином та проконсультуватися з лікарем стосовно можливості керування автомобілем і роботи з рухомими механізмами на тлі прийому ламотриджина, оскільки реакція на лікування протисудомними препаратами характеризується індивідуальними відмінностями.

Спосіб застосування та дози.

Препарат Ламотрин, таблетки, слід ковтати не розжовуючи.

При неможливості дозування препарату Ламотрин дітям, необхідно приймати ламотриджин в іншій лікарській формі та у відповідному дозуванні.

Повторний початок лікування.

Коли пацієнту, який припинив лікування, поновлюють лікування, потрібно чітко встановити необхідність збільшення підтримуючої дози тому, що існує ризик виникнення висипань через високу початкову дозу та перевищення рекомендованої схеми підвищення дози ламотриджину. Чим більшим є інтервал між часом прийому попередньої дози, тим більше уваги треба приділити режиму збільшення дози до рівня підтримуючої дози. Коли інтервал після припинення прийому ламотриджину перевищив у 5 разів час напіввиведення, дозу ламотриджину збільшують до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, якщо лікування було припинено у зв'язку з появою висипань унаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь та можливий ризик від лікування.

Епілєсія.

При монотерапії.

Дорослі та діти віком від 12 років (див. таблицю 2).

Початкова доза препарату Ламотрин становить 25 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, потім приймати 50 мг/добу впродовж наступних 2 тижнів, у подальшому дозу підвищують на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг/добу за 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 500 мг/добу.

Діти віком від 2 до 12 років (див. таблицю 3).

Початкова доза препарату Ламотрин для лікування типових абсансів становить 0,3 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 прийоми на добу впродовж 2 тижнів, потім приймати 0,6 мг/кг/маси тіла/добу за 1-2 прийоми на добу впродовж наступних 2 тижнів. У подальшому дозу підвищувати на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг/добу за 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів з типовими абсансами може знадобитися більша доза. Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати.

При комбінованій терапії.

Дорослі та діти віком від 12 років (див. таблицю 2).

Для пацієнтів, які застосовують вальпроат (окремо або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза препарату Ламотрин становить 25 мг через добу впродовж 2 тижнів, потім – по 25 мг кожену добу впродовж наступних 2 тижнів. Після цього дозу слід збільшувати (максимально на 25-50 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг/добу за 1-2 прийоми. Для пацієнтів, які приймають інші протиепілептичні препарати або інші препарати, індуктори глюкуронізації ламотриджину у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), початкова доза препарату Ламотрин становить 50 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – 100 мг/добу за 2 прийоми впродовж 2 тижнів. Потім дозу необхідно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 200-400 мг/добу за 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути необхідною доза у 700 мг/добу.

Для пацієнтів, які приймають інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза препарату Ламотрин становить 25 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, у подальшому – 50 мг 1 раз на добу впродовж наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 50-100 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг/добу за 1-2 прийоми.

Діти віком від 2 до 12 років (див. таблицю 3).

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

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

Для дітей, які застосовують інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), початкова доза препарату Ламотрин становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми впродовж 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1-2 прийоми впродовж наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 0,6 мг/кг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 1-10 мг/кг на добу за 1-2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг/добу.

Найімовірніше, діти віком 2-6 років будуть потребувати призначення підтримуючої дози препарату Ламотрин у верхній межі рекомендованого діапазону дозування.

Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

Таблиця 2

Рекомендована схема лікування епілепсії для дорослих і дітей віком від 12 років

Режим лікування		I-II тижень	III-IV тижень	Підтримуюча терапія
Монотерапія		25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням добової дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія з вальпроатом натрію, незалежно від інших супутніх препаратів		25 мг через день (тобто 12,5 мг/добу)	25 мг 1 раз/добу	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 25-50 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія без вальпроату натрію	Ця схема лікування повинна застосовуватися з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг 1 раз/добу	100 мг на добу (2 прийоми)	200-400 мг/добу (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози максимум на 100 мг кожні 1-2 тижні
	Ця схема лікування повинна застосовуватися разом з іншими препаратами, які істотно не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу	100-200 мг/добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози максимум на 50-100 мг кожні 1-2 тижні

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

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

Рекомендована схема лікування епілепсії для дітей віком від 2 до 12 років
(загальна добова доза в мг/кг маси тіла на добу)

Режим лікування		I-II тиждень	III-IV тиждень	Підтримуюча доза
Монотерапія типових абсансів		0,3 мг/кг маси тіла на добу (за 1-2 прийоми)	0,6 мг/кг маси тіла на добу (за 1-2 прийоми)	1-10 мг/кг маси тіла на добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні. Максимальна доза – 200 мг/добу
Комбінована терапія з вальпроатом натрію незалежно від інших супутніх препаратів		0,15 мг/кг маси тіла на добу (1 прийом)	0,3 мг/кг маси тіла на добу (1 прийом)	1-5 мг/кг маси тіла на добу (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,3 мг/кг кожні 1-2 тижні. Максимальна доза – 200 мг/добу
Комбінована терапія без вальпроату натрію	Схема лікування при одночасному прийомі з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	0,6 мг/кг маси тіла на добу (2 прийоми)	1,2 мг/кг маси тіла на добу (2 прийоми)	5-15 мг/кг маси тіла на добу (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 1,2 мг/кг маси тіла на добу кожні 1-2 тижні. Максимальна доза – 400 мг/добу
	Ця схема лікування повинна застосовуватись щодо інших препаратів, які суттєво не індукують чи пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг маси тіла на добу (за 1 або 2 прийоми)	0,6 мг/кг маси тіла на добу (за 1 або 2 прийоми)	1-10 мг/кг маси тіла на добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 0,6 мг/кг маси тіла на добу кожні 1-2 тижні. Максимальна доза – 200 мг/добу

Дітям, які застосовують протиепілептичні препарати, взаємодія яких з ламотриджином не відома, рекомендується застосовувати таку саму схему лікування, як для пацієнтів, котрі приймають ламотриджин із вальпроатом.

При неможливості дозування препарату Ламотрин дітям, необхідно приймати ламотриджин в іншій лікарській формі та у відповідному дозуванні.

Діти віком до 2 років.

Дія ламотриджину у якості монотерапії для лікування дітей віком до 2 років або в якості додаткової терапії для лікування дітей віком до 1 місяця не вивчалась.

Достатньої інформації щодо ефективності та безпеки ламотриджину у якості додаткової терапії парціальних нападів у дітей від 1 місяця до 2 років недостатньо, тому препарат не рекомендується застосовувати у цій віковій категорії.

Загальні рекомендації для лікування епілепсії.

При припиненні застосування супутніх протиепілептичних препаратів для досягнення монотерапії ламотриджином або при додатковому призначенні інших протиепілептичних препаратів при лікуванні ламотриджином слід зважити на ефект, що може виникнути при цьому на фармакокінетику ламотриджину.

Біполярні розлади.

Дорослі.

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

Ламотрин рекомендується застосовувати пацієнтам із біполярними розладами з підвищеним ризиком депресивних епізодів у майбутньому.

Слід дотримуватися наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої стабілізаційної дози впродовж 6 тижнів (див. таблицю 4), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів може бути припинений у разі клінічної доцільності (див. таблицю 5).

Слід розглянути необхідність додаткової терапії з метою попередження маніакальних епізодів, так як ефективність застосування препарату Ламотрин при маніакальному синдромі достеменно не встановлена.

Таблиця 4

Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізуючої добової дози при лікуванні дорослих з біполярними розладами

Режим лікування	I-II тиждень	III-IV тиждень	V тиждень	Стабілізуюча доза* (VI тиждень)
А) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг 1 раз/добу	50 мг (1 раз/добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми (максимальна добова доза – 200 мг)
Б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Ця схема лікування повинна застосовуватися з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг (1 раз/добу)	100 мг/добу (за 2 прийоми)	200 мг/добу (за 2 прийоми)	300 мг/добу на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на 7-й тиждень (за 2 прийоми)
В) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які приймають інші препарати, що суттєво не індукують чи пригнічують глюкуронізацію	25 мг (1 раз/добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	200 мг (від 100 до 400 мг) (1 раз на добу або за 2 прийоми)

ламотриджину				
--------------	--	--	--	--

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему нарощування дози, яка рекомендується для супутнього застосування вальпроату.

* Стабілізуюча доза може бути змінена залежно від клінічного ефекту.

А) Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом.

Початковою дозою для пацієнтів, які застосовують як супутню терапію такий інгібітор глюкуронізації, наприклад, як вальпроат, є 25 мг через день впродовж 2 тижнів, потім 25 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу необхідно збільшити до 50 мг на добу (за 1-2 прийоми) на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 100 мг на добу (за 1-2 прийоми). Однак дозу можна збільшити до максимальної 200 мг/добу залежно від клінічної відповіді.

Б) Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину у пацієнтів, які не застосовують інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування слід застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.

Початковою дозою для пацієнтів, які застосовують препарати, що індують глюкуронізацію ламотриджину і не застосовують вальпроат, є 50 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, потім 100 мг/добу (розподілена на 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу слід збільшити до 200 мг/добу (за 2 прийоми) на 5-й тиждень. Дозу можна збільшити до 300 мг/добу на 6-й тиждень, однак звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 400 мг/добу (за 2 прийоми), що може бути призначена з 7-го тижня.

В) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не індують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початковою дозою для цих пацієнтів є 25 мг 1 раз на добу впродовж 2 тижнів, потім 50 мг/добу (за 1-2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу слід збільшити до 100 мг/добу на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 200 мг/добу (за 1-2 прийоми). Однак під час клінічних досліджень застосовували дози у межах 100-400 мг.

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози застосування інших психотропних препаратів може бути припинено згідно з наведеною нижче схемою (див. таблицю 5).

Таблиця 5

Підтримуюча стабілізаційна доза ламотриджину при біполярних розладах з наступним припиненням прийому супутніх психотропних або протиепілептичних засобів

Режим лікування	I тиждень	II тиждень	III тиждень
А) З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад, вальпроату	Подвоїти стабілізуючу дозу, не перевищуючи 100 мг/тиждень (за 1 тиждень з 100 мг/добу до 200 мг/добу)	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу (за 2 прийоми)*	
Б) З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від дози. Ця схема лікування повинна застосовуватися з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг

глюкуронізації ламотриджину			
В) З подальшим припиненням прийому інших препаратів, які суттєво не пригнічують чи індукують глюкуронізацію ламотриджину	Підтримуюча доза 200 мг/добу за 2 прийоми (від 100 до 400 мг)		

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

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

А) З подальшим припиненням застосування інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад, вальпроату.

Стабілізаційну дозу ламотриджину необхідно подвоїти і тримати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.

Б) З подальшим припиненням застосування індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від початкової підтримуючої дози. Цю схему лікування слід застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.

Дозу ламотриджину необхідно поступово зменшити впродовж 3 тижнів після припинення застосування препаратів, що індукують глюкуронізацію.

В) З подальшим припиненням застосування інших препаратів, що суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Необхідно зберігати рівень дози, досягнутої після режиму її підвищення.

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів із біполярними розладами при додатковому призначенні інших препаратів.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає, однак на підставі даних щодо взаємодії лікарських засобів може бути рекомендована така схема (таблиця 6).

Таблиця 6

Зміна добового дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярними розладами при додатковому призначенні інших препаратів

Режим лікування	Підтримуюча доза ламотриджину (мг/добу)	I тиждень	II тиждень	3 III-го тижня
Додаткове призначення інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад, вальпроату, залежно від дози ламотриджину	200 мг	100 мг	Підтримувати цю дозу (100 мг/добу)	
	300 мг	150 мг	Підтримувати цю дозу (150 мг/добу)	
	400 мг	200 мг	Підтримувати цю дозу (200 мг/добу)	
Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину хворим, які не приймають вальпроат, і залежно від дози ламотриджину	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
Цю схему лікування слід застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном,	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг

- фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину				
Додаткове призначення інших препаратів, які суттєво не пригнічують або індукують глюкуронізацію ламотриджину	Підтримувати дозу, досягнуту після режиму підвищення дози (200 мг/добу) за 2 прийоми (від 100 до 400 мг)			

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, необхідно застосовувати схему лікування, рекомендовану для супутнього застосування вальпроату.

Припинення прийому ламотриджину пацієнтам з біполярними розладами.

Не відзначалось підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату порівняно з плацебо. Тому припинити прийом препарату можна одразу без поступового зменшення дози.

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які застосовують гормональні контрацептиви.

А) Початок лікування ламотриджином для пацієнтів, які вже приймають гормональні контрацептиви. Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи до схеми збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів потреби немає. Дозу збільшувати за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (див. табл. 2 та табл. 4).

Б) Початок курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і які не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину. Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде збільшити у 2 рази. Рекомендується від початку лікування гормональними контрацептивами дозу ламотриджину збільшувати від 50 до 100 мг/добу кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідне.

В) Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину. Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити до 50 %. Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інакше.

Застосування разом з атазанавіром/ритонавіром.

Хоча застосування атазанавіру/ритонавіру зменшує концентрацію ламотриджину в плазмі крові, змінювати рекомендовані схеми збільшення дозування препарату Ламотрин не потрібно, базуючись на застосуванні атазанавіру/ритонавіру. Збільшення дози препарату має базуватися на рекомендаціях залежно від схем застосування препарату Ламотрин: або Ламотрин додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину), або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або Ламотрин додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.

У пацієнтів, які вже застосовують підтримуючі дози препарату Ламотрин та не застосовують індуктори глюкуронізації, дозу препарату Ламотрин можна збільшувати, якщо додається

лікування атазанавіром/ритонавіром, або зменшувати, якщо лікування атазанавіром/ритонавіром припиняється.

Хворі літнього віку (віком від 65 років).

Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів середнього віку.

Порушення функцій печінки.

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

Порушення функцій нирок.

При призначенні хворим із порушенням функцій нирок слід дотримуватись обережності. При лікуванні хворих із термінальною стадією порушення функції нирок початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування, при лікуванні хворих зі значним порушенням функції нирок слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Діти.

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

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

Передозування.

Повідомлялося про випадки гострого передозування при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози, включаючи летальні випадки.

Симптоми: запаморочення, головний біль, сонливість, блювання, атаксія, ністагм, порушення свідомості, великі епілептичні напади, кома, подовження інтервалу QRS на електрокардіограмі (затримка внутрішньошлуночкової провідності).

Лікування: для зменшення всмоктування препарату рекомендується промивання шлунка і застосування ентеросорбентів. Пацієнта необхідно госпіталізувати у відділення інтенсивної терапії для проведення відповідної симптоматичної та підтримуючої терапії.

Побічні реакції.

Побічні реакції, про які стало відомо під час досліджень з лікування епілепсії та біполярних розладів, наведено у 2 підрозділах за вищевказаними показаннями. Додаткові побічні реакції, що були виявлені протягом післяреєстраційного фармаконагляду при застосуванні препарату за обома показаннями, представлені у окремому підрозділі. Для оцінки загального профілю безпеки ламотриджину слід брати до уваги інформацію з усіх трьох підрозділів.

Для оцінки частоти виникнення побічної дії використовувалась така класифікація:

дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000 - < 1/100$), рідко ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10\ 000$).

Епілепсія.

Доступні дані вказують на те, що перераховані нижче побічні реакції були виявлені під час проведення клінічних досліджень з лікування епілепсії.

Для оцінки загального профілю безпеки застосування ламотриджину їх слід брати до уваги разом з тими, що вказані у двох інших підрозділах: «Біполярні розлади» та «Додаткові побічні реакції».

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто: шкірні висипання.

Рідко: синдром Стівенса–Джонсона.

Дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз.

Відомо, що при проведенні досліджень у дорослих комбінованого лікування шкірні висипання спостерігалися у 10 % хворих, які застосовували ламотриджин, та у 5 % хворих, котрі застосовували плацебо. Висипання були причиною припинення застосування препарату у 2 % хворих. Доступні дані вказують на те, що шкірні висипання мали макулопапульозний характер, частіше виникали впродовж 8 тижнів від початку лікування та зникали після припинення застосування ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»).

Повідомлялось про виникнення тяжких життєво небезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Є дані, що більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких із них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального наслідку (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний з 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»).

Також повідомлялось, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними симптомами (див. підрозділ «З боку імунної системи»).

З боку системи крові і лімфатичної системи.

Дуже рідко: гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), лімфаденопатія.

Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані з синдромом гіперчутливості (див. підрозділ «З боку імунної системи»).

З боку імунної системи.

Дуже рідко: синдром гіперчутливості, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, порушення з боку печінки та крові, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію (ДВК) та поліорганну недостатність.

Шкірні висипання можуть бути складовою синдрому гіперчутливості, який супроводжувався різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функцій печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до розвитку ДВК та поліорганної недостатності.

Важливо пам'ятати, що ранні прояви гіперчутливості (наприклад, гарячка, лімфаденопатія) можуть виникати і при відсутності шкірних висипань.

При наявності таких симптомів необхідно негайно обстежити хворого і припинити лікування препаратом Ламотрин, якщо розвиток симптомів не можна пояснити іншою причиною.

Психічні порушення.

Часто: агресивність, дратівливість;

дуже рідко: тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль;

часто: сонливість, безсоння, запаморочення, тремор;

нечасто: атаксія;

рідко: ністагм.

З боку органів зору.

Нечасто: диплопія, пелена перед очима.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Під час монотерапії.

Часто: нудота, блювання та діарея.

За іншими даними.

Дуже часто: нудота, блювання;

часто: діарея.

З боку гепатобіліарної системи.

Дуже рідко: підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.

Порушення функції печінки зазвичай пов'язані з реакціями гіперчутливості, але описані окремі випадки без видимих ознак гіперчутливості.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Дуже рідко: симптоми системного червоного вовчака.

Загальні порушення.

Часто: стомлюваність.

Біполярні розлади.

Доступні дані вказують на те, що вказані нижче побічні реакції були виявлені під час проведення клінічних досліджень з лікування біполярних розладів. Для оцінки загального профілю безпеки застосування ламотриджину їх слід брати до уваги разом з тими, що вказані у двох інших підрозділах: «Епілепсія» та «Післяреєстраційне застосування».

З боку шлунково-кишкового тракту.

Часто: сухість у роті.

З боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часто: шкірні висипання;

рідко: синдром Стівенса–Джонсона.

За відомими даними усіх клінічних досліджень (контрольованих і неконтрольованих), у хворих на біполярний розлад шкірні висипання відзначалися у 12 % пацієнтів, які лікувалися ламотриджином. Тоді як у контрольованих дослідженнях шкірні висипання спостерігалися у 8 % хворих, які лікувалися ламотриджином, порівняно з 6 % хворих, які застосовували плацебо.

З боку нервової системи.

Дуже часто: головний біль;

часто: тривожне збудження, сонливість, запаморочення.

З боку опорно-рухової системи та сполучної тканини.

Часто: артралгія.

Загальні розлади.

Часто: біль, біль у спині.

Післяреєстраційне застосування.

Цей підрозділ включає побічні реакції із повідомлень про післяреєстраційне застосування за обома показаннями. Для оцінки загального профілю безпеки застосування ламотриджину їх слід брати до уваги разом з тими, що вказані у двох інших підрозділах: «Епілепсія» та «Біполярні розлади».

З боку шкіри та підшкірної тканини.

Рідко: алопеція.

Психічні порушення.

Дуже рідко: нічні кошмари.

З боку нервової системи.

Дуже часто: сонливість, атаксія, головний біль, запаморочення;

часто: ністагм, тремор, безсоння;

рідко: асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»);

дуже рідко: тривожне збудження, порушення рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз.

Ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму у пацієнтів, які мають цю хворобу.

Є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у хворих без цієї патології.

З боку органів зору.

Дуже часто: диплопія, пелена перед очима;

рідко: кон'юнктивіт.

З боку шлунково-кишкового тракту.

Дуже часто: нудота, блювання;

часто: діарея.

Тільки епілепсія.

З боку нервової системи.

Дуже рідко: збільшення частоти нападів.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері; по 1, 3 або 6 блістерів у пачці з картону.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Україна, 03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

*У разі виникнення побічних ефектів та запитань щодо безпеки застосування лікарського засобу просимо звертатися до відділу фармаконагляду ТОВ «Фарма Старт» за адресою:
бул. Івана Лепсе, 8, м. Київ, 03124,
тел/факс: +38 044 281 2333.*

Дата останнього перегляду. 04.07.2017