

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМОТРИН 25 (LAMOTRINE 25) ЛАМОТРИН 50 (LAMOTRINE 50) ЛАМОТРИН 100 (LAMOTRINE 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, 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 АТХN03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин – похідне фенілтриазину – протиепілептичний засіб, механізм дії якого пов'язаний з блокадою потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів і 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 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 єN-глюкуронід. У дорослих період напіввиведення становить 29 годин. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих. Метаболіти виводяться переважно нирками (менше 10 % – у незміненому вигляді), майже 2 % – з фекаліями.

Клінічні характеристики.

Показання.

- Епілесія.

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.

Монотерапія типових малих епілептичних нападів.

- Біполярні розлади у дорослих.

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

Противоказання. 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 мало ймовірно, 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.

Взаємодія з протиепілептичними засобами.

Вальпроат, який значно пригнічує мікросомальні ферменти печінки, уповільнює метаболізм ламотриджину і збільшує його період напіввиведення приблизно в два рази.

Протиепілептичні препарати (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують мікросомальні ферменти печінки, 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). Хоча доступні дані вказують на те, що окскарбазепін не змінює метаболізм ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не змінює метаболізм окскарбазепіну.

Протиепілептичні засоби (фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалін, топірамат, зонізамід), які не пригнічують і не індукують печінкові ферменти, не впливають на фармакокінетику ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не впливає на фармакокінетику леветирацетаму та прегабаліну. Застосування ламотриджину на 15% збільшує концентрацію топірамату.

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.

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

При одночасному застосуванні ламотриджину і глюконату літію фармакокінетика літію не змінювалась. Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не мають статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину, спостерігається лише слабе підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

Оланзапін зменшує AUC та максимальну концентрацію ламотриджину в середньому на 24 % і 20 % відповідно. Такий виражений ефект у клінічній практиці зустрічається рідко. Ламотриджин не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину не мають клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону. При сумісному застосуванні рисперидону з ламотриджином повідомлялося про виникнення сонливості.

У пацієнтів з біполярними розладами, які отримували ламотриджин та арипіпразол, 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 мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не знижує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP 2D6. Результати дослідів *in vitro* дають підстави стверджувати, що на кліренс ламотриджину не можуть впливати клозапін, фенелзин, рисперидон, сертралін або тразодон.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Є дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг» (препарати, які значно індукують печінкові ферменти) збільшує виведення ламотриджину приблизно у два рази, що зменшує рівень ламотриджину, і може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви у прийомі контрацептивів.

Ламотриджин не змінює концентрації етинілестрадіолу і незначною мірою зменшує концентрацію левоноргестрелу у плазмі крові після прийому пероральних контрацептивів. Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий.

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 рифампіцином, лопінавіром/ритонавіром, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для супутнього застосування ламотриджину з відповідними індукторами глюкуронізації.

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.

Дані вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) продемонстрували, що ламотриджин, але не N-глюкуронід метаболіт, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є більш потужним інгібітором ОКТ 2, ніж циметидин з IC₅₀ показниками 53,8 μ M та 186 μ M відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія із залученням лабораторних тестів.

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

Особливості застосування.

Якщо Ламотрин забезпечує задовільний контроль нападів, інші протиепілептичні препарати можна відмінити. При переведенні хворого на монотерапію Ламотрином або при додатковому призначенні інших протиепілептичних препаратів при лікуванні Ламотрином 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. При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та відмінити прийом Ламотрину, 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. З обережністю слід призначати Ламотрин пацієнтам, у яких були алергія або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів.

Реакції гіперчутливості.

Повідомлялося, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами (див. розділ «Побічні реакції»), в т.ч. включаючи асептичний менінгіт.

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.

Клінічне погіршення і суїцидальний ризик.

25-50 % 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 Ламотрин. Також є дані, що хворі на епілепсію мають підвищений ризик суїцидальності, оскільки у них можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу.

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.

Необхідно ретельно спостерігати за пацієнтами, які приймають Ламотрин 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 Ламотрину, 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 Ламотрину 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. Їм 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.

Ниркова недостатність.

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

Печінкова недостатність.

Початкова доза, збільшення доз та підтримуюча доза повинні бути зменшені загалом на 50 % у пацієнтів з помірною та на 75 % – з тяжкою печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються відповідно до клінічного ефекту.

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 пацієнток, 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. Це може спричинити збільшення плазматичного рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищевказаними шляхами. 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.

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.

Розвиток дітей.

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

Епілепсія.

За опублікованими даними, тяжкі епілептичні напади можуть спричинити рабдоміоліз, поліорганну недостатність та синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування ламотриджином.

Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращення стану. У пацієнтів, які мають більше ніж 1 тип нападів, покращення контролю за одним типом нападів слід ретельно зважити порівняно з погіршенням контролю за іншим типом нападів. Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

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

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

Фертильність.

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

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 проти- епілептичними 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.

За доступними постмаркетинговими даними з кількох проспективних реєстрів з участю понад 2000 жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у I триместрі вагітності, загалом не було свідчень відсутнього 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. 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.

Повідомлялося, 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.

У період лікування Ламотрином можливі 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 Ламотрину, оскільки реакція на лікування протисудомними препаратами характеризується індивідуальними відмінностями.

Спосіб застосування та дози.

Через ризик виникнення висипань початкову дозу і темп подальшого підвищення дози Ламотрину при лікуванні хворих на епілепсію і біполярні розлади не слід перевищувати.

Епілепсія.

Після досягнення контролю надпадів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію Ламотрином.

Дорослі та діти віком від 12 років.

Рекомендована схема лікування епілепсії Ламотрином для дорослих і дітей віком від 12 років наведена у таблиці 1.

Таблиця 1

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

Режим лікування	I-II тиждень	III-IV тиждень	Підтримуюча терапія
------------------------	-------------------------	---------------------------	----------------------------

Монотерапія		25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу	100-200 мг/добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням добової дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до отримання терапевтичного ефекту. У деяких випадках для досягнення терапевтичного ефекту необхідна доза – 500 мг /добу
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 або 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 за 2 прийоми	200-400 мг/добу (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози максимум на 100 мг кожні 1-2 тижні. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза – 700 мг /добу
	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 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози максимум на 50-100 мг кожні 1-2 тижні

Діти віком від 2 до 12 років.

Рекомендована схема лікування епілепсії Ламотрином для дітей віком від 2 до 12 років наведена у таблиці 2.

Таблиця 2

Рекомендована схема лікування епілепсії для дітей віком від 2 до 12 років

Режим лікування	I-II тиждень	III-IV тиждень	Підтримуюча доза
-----------------	--------------	----------------	------------------

Монотерапія типових малих епілептичних нападів		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 кожні 1-2 тижні. Для деяких пацієнтів може знадобитися вища доза. Максимальна доза – 200 мг /добу
Комбінована терапія з вальпроатом натрію незалежно від інших супутніх препаратів		0,15 мг/кг маси тіла на добу (за 1 прийом)	0,3 мг/кг маси тіла на добу (за 1 прийом)	1-5 мг/кг маси тіла на добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 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 на 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

Для правильного розрахування підтримуючої дози необхідно систематично контролювати масу тіла дитини і коригувати дози відповідно до маси тіла. Для дітей, маса тіла яких не дозволяє призначити таблетки 25 мг, слід рекомендувати застосування іншої лікарської форми.

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

Діти віком до 2 років

Достатня інформація щодо застосування ламотриджину для лікування дітей віком до 2 років відсутня, 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. Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізуючої добової дози при лікуванні дорослих з біполярними розладами наведена в таблиці 3.

Таблиця 3

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

Режим лікування	I-II тижень	III-IV тижень	V тижень	Стабілізуюча доза* (VI тижень)
Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад, з вальпроатом	25 мг через день	25 мг 1 раз/добу	50 мг 1 раз/добу або за 2 прийоми	100 мг/добу за 1 або 2 прийоми (максимальна добова доза – 200 мг)
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 амотриджину	50 мг 1 раз/добу	100 мг/добу за 2 прийоми	200 мг/добу за 2 прийоми	300 мг/добу на VI тижень, підвищуючи до 400 мг/добу у разі необхідності на VII тижень за 2 прийоми
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія у пацієнтів, які приймають інші препарати, що суттєво не індукують чи пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг 1 раз/добу	50 мг/добу за 1 або 2 прийоми	100 мг/добу за 1 або 2 прийоми	200 мг/добу (однак приймали дози від 100 до 400 мг/добу) за 1 або 2 прийоми

* Стабілізуюча доза може бути змінена залежно від клінічного ефекту.

Слід дотримуватися наведеного у таблиці 3 перехідного режиму дозування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення стабілізуючої дози впродовж 6 тижнів, після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів може бути припинений у випадку клінічної доцільності. Схема відміни інших психо-тропних або протиепілептичних засобів при біполярних розладах наведена у таблиці 4.

Таблиця 4

Стабілізуюча доза ламотриджину при біполярних розладах з наступним припиненням прийому супутніх психотропних або протиепілептичних препаратів

Режим лікування	I тиждень	II тиждень	III тиждень
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)*	
З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від дози. Ця схема лікування повинна застосовуватися з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг
З подальшим припиненням прийому інших препаратів, які суттєво не пригнічують чи індують 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.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає, однак на підставі даних щодо взаємодії лікарських засобів може бути рекомендована така схема (таблиця 5).

Таблиця 5

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

Режим лікування	Підтримуюча доза ламо-триджину (мг/добу)	I тиждень	II тиждень	III тиждень
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. Цю схему лікування слід застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг

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)
--	--

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.

Жінки, які приймають 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 комбінованої протиепілептичної терапії (див. табл. 1 та табл. 3).

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 два 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 добу 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.

Повторний початок лікування.

Коли пацієнту, який припинив лікування, призначається повторний початок 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 більший 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 п'ять разів час напіввиведення, дозу ламотриджину слід збільшити до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

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.

Печінкова недостатність.

Початкову дозу, збільшення дози та підтримуючу дозу необхідно зменшити загалом на 50 % у пацієнтів з помірною (шкала Чайлд-Пью, ступінь В) та на 75 % – з тяжкою (шкала Чайлд-Пью, ступінь С) печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються згідно з клінічним ефектом.

Ниркова недостатність.

При призначенні хворим із нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. При лікуванні хворих із термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протиепілептичного лікування, при лікуванні хворих зі значною нирковою недостатністю слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Діти.

Не застосовувати дітям віком до 2 років.

Ламотрин можна застосовувати для лікування дітей тільки у тому випадку, якщо рекомендовані дози будуть кратні доступним дозам таблеток. При цьому ці дози не повинні перевищувати доз, розрахованих на масу тіла дитини.

Ламотрин непоказаний для застосування дітям з біполярними розладами (див. розділ «Показання»), оскільки ефективність і безпека застосування ламотриджину для лікування пацієнтів з біполярними розладами цієї вікової групи не вивчалися та рекомендації щодо режиму дозування надати не можна.

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, розширення зубця QRS (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.

З боку шкіри та підшкірних тканин: шкірні висипання, свербіж, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.

Імовірність появи висипань, очевидно, тісно пов'язана з високими початковими дозами ламотриджину, надмірно швидкими темпами підвищення доз і з одночасним застосуванням вальпроату.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипань вищий, ніж у дорослих. У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково прийняті за інфекцію, тому лікарі повинні приділити увагу можливості розвитку побічної дії на препарат у дітей, у яких протягом перших 8 тижнів терапії виникають шкірні висипання та пропасниця.

З боку крові та лімфатичної системи: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз, лімфаденопатія.

Гематологічні відхилення та лімфаденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані з синдромом гіперчутливості.

З боку імунної системи: синдром гіперчутливості, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, порушення з боку печінки та крові, дисеміновану внутрішньосудинну коагуляцію (ДВК) та множинну недостатність органів.

Шкірні висипання можуть бути складовою синдрому гіперчутливості, що виявляється різним ступенем тяжкості, іноді з розвитком ДВК і множинною недостатністю органів.

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 Ламотрином, якщо розвиток симптомів не можна пояснити іншою причиною.

Психічні порушення: дратівливість, агресивність, тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

З боку нервової системи: головний біль, запаморочення, ністагм, тремор, сонливість, безсоння, атаксія, асептичний менінгіт, тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні розлади, хореоатетоз, збільшення частоти судомних нападів.

З боку органів зору: диплопія, завіса перед очима, кон'юнктивіт.

З боку травного тракту: нудота, блювання, діарея, сухість у роті.

З боку гепатобіліарної системи: 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 кістково-м'язової системи та сполучної тканини: симптоми системного червоного вовчака, артралгія.

Загальні порушення: підвищена стомлюваність, біль, біль у спині.

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 картонній.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. ТОВ «Фарма Старт».

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
03124, м. Київ, бул. І. Лепсе, 8.

Україна,