xxxxxxxxx-9143

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони здоров'я України
04.08.2015 № 489
Реєстраційне посвідчення
№ UA/2915/01/01
UA/2915/01/02
UA/2915/01/03

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ЛАМІТОР

Склад:
діюча речовина: lamotrigine;
1 таблетка містить ламотриджину 25 мг або 50 мг, або 100 мг;
допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, заліза оксид жовтий (Е 172), повідон, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, тальк, кремнію діоксид колоїдний безводний.
Лікарська форма. Таблетки.
Основні фізико-хімічні властивості: круглі плоскі таблетки світло-жовтого кольору з лінією розлому з одного боку.
Фармакотерапевтична група.
Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТХ N03A X09.
Фармакологічні властивості.
Фармакодинаміка.
Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).
Фармакокінетика.
Після прийому внутрішньо препарат швидко та повністю абсорбується з травного тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години. Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкуронід. У середньому період напіввиведення у дорослих становить 29 годин (при монотерапії). Ламітор має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться головним чином у вигляді метаболітів та частково – у незміненому вигляді, переважно із сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.
Клінічні характеристики.
Показання.
Епілепсія
Дорослі та діти віком від 12 років: монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, 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 за нападами прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити монотерапію ламотриджином.
Монотерапія типових малих епілептичних нападів.
Біполярні розлади (дорослі)
Для запобігання випадкам емоційних порушень (депресія, манія, гіпоманія, змішані стани) у хворих на біполярні розлади.
Протипоказання.
Підвищена чутливість до ламотриджину або до будь-якого компонента препарату.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.
Було встановлено, що уридиндифосфоглюкуронілтрансфераза – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину. Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення окисних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів, і малоймовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином і препаратами, які метаболізуються цитохромними Р450 ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.
Препарати, які значно пригнічують печінкові ферменти: вальпроат.
Препарати, які значно індукують печінкові ферменти: карбамазепін, фенітоїн, примідин, фенобарбітал, рифампіцин, лопінавір/ритонавір, атанановір/ритонавір, комбінація етинілестрадіол/левоноргестрель (інші пероральні контрацептиви та гормональні препарати не вивчали, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.
Препарати, які не пригнічують та не індукують печінкові ферменти: літій, бупропіон, оланзапін, оксакарбазепін, фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалін, топірамат, зонізамід, арипіпразол.
Взаємодія з протиепілептичними препаратами
Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно в 2 рази.
Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують печінкові ферменти, індукують метаболізм глюкуронізації ламотриджину та прискорюють метаболізм ламотриджину.
Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включали запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору і нудоту, у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища зазвичай зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну у здорових дорослих добровольців, але зменшення дози вивчено не було.
У ході досліджень за участю здорових дорослих добровольців, які приймали дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин, у свою чергу, не змінював метаболізм окскарбазепіну.
У ході досліджень з участю здорових добровольців було виявлено, що сумісне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.
Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин із або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.
Потенційну медикаментозну взаємодію між леветирацином та ламотриджином вивчали шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час досліджень. За цими даними, речовини не змінюють фармакокінетику один одного.
Стійка концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при сумісному застосуванні з прегабаліном (200 мг 3 рази на добу). Фармакокінетичної взаємодії між ламотриджином та прегабаліном немає.
Топірамат не впливає на плазмову концентрацію ламотриджину. Застосування ламотриджину на 15 % збільшує концентрацію топірамату.
За даними досліджень, застосування зонісаміду (200-400 мг/добу) разом з ламотриджином (150-500 мг/добу) протягом 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.
Хоча описано випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію в плазмі супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень in vitro засвідчили, що ламотриджин не витісняє інші протиепілептичні препарати з їхніх зв'язків з білками плазми крові.
Взаємодія з іншими психотропними речовинами
Є дані, що при одночасному прийомі 100 мг на добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовувався 2 рази на добу протягом 6 днів, фармакокінетика літію не змінилась.
Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину під час дослідження, лише призвели до слабкого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.
У ході досліджень за участю здорових дорослих добровольців прийом 15 мг оланзапіну зменшував площу під кривою «концентрація-час» (AUC) та максимальну концентрацію (Cmax) ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. Такий високий ефект у клінічній практиці зустрічається рідко. Прийом 200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.
Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не спричиняли клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг у дослідженнях з участю здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом з ламотриджином повідомлялось про виникнення сонливості при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.
У ході досліджень пацієнтам з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (>/=100 мг на добу), дозу арипіпразолу збільшили з 10 мг на добу до 30 мг на добу протягом 7 днів. Загалом спостерігалося приблизно 10 % зменшення Cmax та AUC ламотриджину. Не очікується, що ефект таких змін буде мати клінічні наслідки.
Експерименти in vitro показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, 2-N-глюкуроніду, лише мінімально можуть впливати амітриптилін, бупропіон, клоназепам, флюоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу в мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP2D6. Результати in vitro експериментів також дають можливість стверджувати, що на кліренс ламотриджину навряд чи можуть вплинути клозапін, фенелзин, рисперидон, серталін або тразодон.
Взаємодія з гормональними контрацептивами
Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину
У пацієнток, які приймали таблетку з комбінацією етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг, було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що, у свою чергу, спричинило зменшення AUC та Cmax ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. Концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала протягом тижневої перерви у прийомі контрацептива, досягаючи показників ближче до кінця тижневої перерви, в середньому приблизно у 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів.
Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів
У ході досліджень у жінок-добровольців незмінена доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептива. Спостерігалося постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю, що, у свою чергу, спричиняло зменшення AUC та Cmax левоноргестрелю в середньому на 19 % та 12 % відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону та естрадіолу протягом дослідження показало пригнічення яєчникової гормональної активності в деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону в сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на активність яєчникової овуляції невідомий. Вплив ламотриджину в добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводили.
Взаємодія з іншими лікарськими засобами
У чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіврозпаду ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Пацієнти, які супутньо приймають рифампіцин, повинні дотримуватися режиму лікування, рекомендованого для терапії ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації.
За даними досліджень з участю здорових добровольців, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижують плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Для лікування пацієнтів, які вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід дотримуватися режиму терапії, рекомендованого при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації.
За даними досліджень з участю здорових добровольців, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшувало AUC та Cmax ламотриджину у плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно.
Дані з вивчення in vitro впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2) продемонстрували, що ламотриджин, але не метаболіт N(2)-глюкуронід є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані показують, що ламотриджин є більш потужним інгібітор ОКТ 2, ніж циметидин, з IC50 показниками 53,8 μM та 186 μM відповідно.
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 хибнопозитивні показники, особливо при визначенні фенциклідину. Для підтвердження позитивних результатів необхідно застосувати альтернативний більш специфічний хімічний метод.
Особливості застосування.
Спеціальні застереження
Шкірні висипання
Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна реакція з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання є помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування ламотриджином. До них належали випадки висипань, що потенційно загрожують життю, таких як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.
У дорослих, які брали участь у дослідженнях із застосуванням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипань становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівенса-Джонсона (1 на 1000).
Частота тяжких шкірних висипань у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1000.
У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипань вищий, ніж у дорослих.
За даними досліджень, частота випадків висипань, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.
У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарі повинні приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, в яких виникають висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.
Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.
З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, які мали алергію або висипання при застосуванні інших протиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.
При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом ламотриджину, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату. Не рекомендується повторно починати лікування ламотриджином, коли воно було припинено через появу висипань внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.
Також повідомлялося, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки асептичний менінгіт. 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 лімфоденопатія) можуть виникати навіть у разі відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, у разі відсутності інших причин, припинити прийом ламотриджину.
У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має оборотний характер, але у деяких випадках може повертатися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, яким ламотриджин був відмінений у зв'язку з появою асептичного менінгіту при попередньому його призначенні, призначати ламотриджин повторно не можна.
Суїцидальний ризик
У хворих на епілепсію можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу, і є свідчення, що хворі на епілепсію та біполярний розлад мають підвищений суїцидальний ризик.
Від 25 до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну суїцидальну спробу. Вони можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів та поведінки (суїцидальність), незалежно від того, застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема ламотриджин чи ні.
При лікуванні протиепілептичними препаратами хворих з різними показаннями, включаючи епілепсію, повідомлялося про суїцидальні наміри та поведінку. Є дані щодо незначного збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому хворих потрібно ретельно контролювати щодо ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та ті, хто доглядають за ними, повинні звернутися за медичною допомогою.
Клінічне погіршення при біполярному розладі
За пацієнтами, які отримують ламотриджин з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування. У деяких пацієнтів, які мають в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, у молодих та пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного спостереження під час лікування.
Пацієнтів та осіб, які доглядають за ними, потрібно попереджати про необхідність спостереження за будь-яким погіршенням їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки або схильністю до самоушкодження для того, щоб негайно звернутися по медичну допомогу при виникненні цих симптомів.
При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму, що включає можливе припинення лікування, у пацієнтів з проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів.
Гормональні контрацептиви
Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину
Були отримані дані, що комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг збільшує виведення ламотриджину приблизно у два рази, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину. Для отримання максимального терапевтичного ефекту в більшості випадків потрібно збільшити (шляхом титрації) підтримувальну дозу ламотриджину (в 2 рази). У жінок, які ще не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), можливе поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви. Тому жінки, які починають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні постійно перебувати під наглядом лікаря і в 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
У ході досліджень було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у разі, коли ламотриджин застосовувався разом з гормональними контрацептивами (комбінація етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно приймають ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтки повинні своєчасно повідомляти про зміни в менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.
Вплив ламотриджину на субстрати органічних катіонних транспортерів 2 (ОКТ 2)
Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів. Це може спричиняти збільшення плазмового рівня деяких препаратів, що екскретуються головним чином вищенаведеним шляхом. Тому застосування препарату з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад, з дофетилідом, не рекомендується.
Дигідрофолатредуктаза
Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні ламотриджину не відбувалося будь-яких істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах протягом 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.
Ниркова недостатність
Під час досліджень одноразової дози в пацієнтів з термінальними стадіями ниркової недостатності концентрація ламотриджину в плазмі крові суттєво не змінювалася. Однак можлива акумуляція глюкуронідного метаболіту. Тому при лікуванні пацієнтів з ураженнями нирок необхідно дотримуватися обережності.
Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин
Ламітор не слід призначати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин, без консультації лікаря.
Розвиток у дітей
Даних щодо впливу ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, формування когнітивних, емоційних та поведінкових функцій немає.
Епілепсія
Раптове припинення прийому препарату, 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.
Є дані, що тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування ламотриджином.
Може спостерігатися суттєве клінічне погіршення у частоті виникнення нападів замість покращення стану. У хворих, 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 ламотриджином у комбінації з індукторами ферментів є слабшою ніж на лікування ламотриджином у комбінації з протиепілептичними засобами, що неіндукують ферменти. Причина цього невідома.
При лікуванні дітей з типовими малими епілептичними нападами ефект досягається не у всіх пацієнтів.
Біполярні розлади
Діти
Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей (віком від 18 років) з великими депресивними розладами та іншими психічними розладами.
Фертильність
Даних про вплив препарату на фертильність у людей немає.
Тератогенність
Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази. Теоретично існує ризик уроджених вад плода, якщо жінка у період вагітності лікується інгібіторами фолатів.
Препарат містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні застосовувати препарат.
Застосування у період вагітності або годування груддю.
Вагітність.
Ризик, пов'язаний із застосуванням протиепілептичних препаратів у цілому.
Жінкам репродуктивного віку слід звернутися за порадою до лікаря. Під час планування вагітності необхідність лікування протиепілептичними засобами слід переглянути. Жінкам, хворим на епілепсію, які вже лікуються, слід уникати раптового переривання протиепілептичної терапії, оскільки це може спричинити загострення нападів та мати тяжкі наслідки як для жінки, так і для дитини.
Ризик виникнення вроджених аномалій у дітей, матері яких лікувалися протиепілептичними препаратами, вищий порівняно з таким у загальній популяції приблизно на 3 %. Найпоширенішими дефектами, про які повідомлялося, були 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, якщо можливо, застосовувати монотерапію.
Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.
Проведені дослідження за участю жінок, які отримували монотерапію ламотриджином у І триместрі вагітності. Загалом не було наведено свідчень вагомого збільшення ризику виникнення основних вроджених вад розвитку, однак за даними обмеженої кількості реєстрів повідомлялося про підвищення ризику виникнення такої вродженої вади, як розщелина у роті. За даними контрольного дослідження випадків захворювання не було продемонстровано збільшення ризику розвитку ізольованої розщелини у роті порівняно з іншими вадами після застосування ламотриджину. У разі необхідності терапії ламотриджином у період вагітності слід застосовувати найменші ефективні 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, Ламітор слід призначати у період вагітності тільки тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний 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 під час планування та на ранніх термінах вагітності.
Фізіологічні зміни у період вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Були випадки зменшення рівня ламотриджину у період вагітності, що потенційно збільшувало 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 коригувати для підтримання 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 немовлят, які перебували на грудному годуванні, рівень ламотриджину у сироватці крові міг досягати рівнів, при яких був можливий фармакологічний ефект.
У разі необхідності лікування ламотриджином слід вирішити питання про припинення годування груддю, враховуючи користь від лікування для матері та можливий ризик для дитини.
Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.
За даними досліджень було виявлено, що ефект ламотриджину, пов'язаний з координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого в групі плацебо. При прийомі ламотриджину повідомлялось про випадки запаморочення та диплопії, тому пацієнти повинні спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перш ніж сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на протиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автотранспортом у цих випадках.
Спосіб застосування та дози.
Таблетки слід розчинити у невеликій кількості води (достатній для того, щоб покрити всю таблетку) або проковтнути цілими, запиваючи водою. Якщо розрахована доза ламотриджину, наприклад, для дітей (тільки епілепсія) або для пацієнтів з порушенням функції печінки не відповідає дозі цілої таблетки, слід приймати найменшу дозу, яка відповідає цілій таблетці.
Епілепсія
При монотерапії
Дорослі та діти віком від 12 років (див. таблицю 1).
Початкова доза препарату становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім приймають 50 мг на добу протягом наступних 2 тижнів, у подальшому дозу підвищують на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримувальна доза дорівнює 100-200 мг на добу за 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути потрібна доза 500 мг на добу.
Діти віком від 2 до12 років (див. таблицю 3).
Початкова доза ламотриджину для лікування типових малих епілептичних нападів становить 0,3 мг/кг/маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім приймають 0,6 мг/кг/маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. У подальшому дозу підвищують на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 1-10 мг/кг/добу за 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути потрібна 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 1).
Для пацієнтів, які приймають вальпроат (з або без інших протиепілептичних препаратів), початкова доза ламотриджину становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг кожний день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу потрібно збільшувати (максимально на 25-50 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 100-200 мг/добу за 1 або 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 становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 100 мг/добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів. Потім дозу потрібно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 200- 400 мг/добу за 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може бути необхідною доза 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 становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, у подальшому – 50 мг 1 раз на добу протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу потрібно збільшувати (максимально на 50-100 мг/добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 100-200 мг на добу за 1 або 2 прийоми.

Таблиця 1

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

Режим лікування		1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримувальна доза
Монотерапія		25 мг/добу (за 1 прийом)	50 мг/добу (за 1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія з вальпроатом натрію з або без інших протиепілептичних препаратів		12,5 мг/добу (прийом по 25 мг через день)	25 мг/добу (за 1 прийом)	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	Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг/добу (за 1 прийом)	100 мг/добу (за 2 прийоми)	200-400 мг/добу (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 100 мг кожні 1-2 тижні
	Цю схему лікування потрібно застосовувати щодо інших препаратів, які суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (за 1 прийом)	50 мг/добу (за 1 прийом)	100-200 мг/добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози до 50-100 мг кожні 1-2 тижні

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

У зв'язку з ризиком виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого збільшення дози не слід перевищувати.
Діти віком від 2 до 12 років (див. таблицю 2).
Для дітей, які отримують вальпроат натрію у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них, початкова доза ламотриджину становить 0,15 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом 2 тижнів, потім – 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу потрібно збільшувати (максимально на 0,3 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Підтримувальна доза становить 1-5 мг/кг маси тіла за 1 або 2 прийоми (максимальна – 200 мг на 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 становить 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом наступних 2 тижнів. Далі дозу потрібно збільшувати (максимально на 1,2 мг/кг маси тіла) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Середня підтримувальна доза становить 5-15 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми (максимально 400 мг на добу).
Для дітей, 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 ламотриджину становить 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом 2 тижнів, у подальшому – 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 1 або 2 прийоми протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу потрібно збільшувати (максимально на 0,6 мг/кг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримувальна доза становить 1-10 мг/кг на добу за 1 або 2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг на добу.
Для правильного розрахунку підтримуючої дози слід контролювати масу тіла дитини.

Таблиця 2

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

Режим лікування		1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримувальна доза
Монотерапія типових малих епілептичних нападів		0,3 мг/кг (за 1 або 2 прийоми)	0,6 мг/кг (за 1 або 2 прийоми)	1-10 мг/кг (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум - 200 мг/добу
Комбінована терапія з вальпроатом натрію з або без інших протиепілептичних препаратів		0,15 мг/кг* (за 1 прийом)	0,3 мг/кг (за 1 прийом)	1-5 мг/кг (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 0,3 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу
Комбінована терапія без вальпроату натрію	Цю схему лікування потрібно застосовувати з: - фенітоїном, - карбамазепіном, - фенобарбіталом, - примідоном. або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	0,6 мг/кг (за 2 прийоми)	1,2 мг/кг (за 2 прийоми)	5-15 мг/кг (за 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози по 1,2 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 400 мг/добу
	Цю схему лікування потрібно застосовувати щодо інших препаратів, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг (за 1 або 2 прийоми)	0,6 мг/кг (за 1 або 2 прийоми)	1-10 мг/кг (за 1-2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 0,6 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум – 200 мг/добу

* У разі необхідності прийому розрахованої дози у 2,5-5 мг дозволяється прийом 5 мг ламотриджину через день протягом перших 2 тижнів. Якщо розрахована доза менше 2,5 мг, приймати препарат не рекомендується.
Дітям, які приймають протиепілептичні препарати, взаємодія яких з ламотриджином не відома, рекомендується застосовувати таку саму схему лікування, як для пацієнтів, які приймають ламотриджин з вальпроатом.
Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати.
Слід мати на увазі, що у разі відсутності таблеток Ламітору в дозі 2 мг правильно розпочати лікування дітей з масою тіла менше 17 кг неможливо.
Загальні рекомендації для лікування епілепсії
При припиненні приймання супутніх протиепілептичних препаратів для досягнення монотерапії ламотриджином або при додатковому призначенні інших протиепілептичних препаратів при лікуванні ламотриджином слід зважити на вплив, 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.
Слід дотримуватися наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримувальної стабілізаційної дози протягом 6 тижнів (див. таблицю 3), після чого прийом інших психотропних та/або протиепілептичних препаратів можна припинити у разі клінічної доцільності (див. таблицю 4).

Таблиця 3

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

Режим лікування	1-2-й тиждень	3-4-й тиждень	5-й тиждень	Стабілізаційна доза* (6-й тиждень)
Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад з вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або за 2 прийоми) (максимальна добова доза 200 мг)
Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину для пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування потрібно застосовувати з: – фенітоїном, – карбамазепіном, – фенобарбіталом, – примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (за 2 прийоми)	200 мг (за 2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг на добу у разі необхідності на 7-й тиждень (за 2 прийоми)
в) Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія для пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	25 мг (1 раз на 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)

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему нарощування дози, яка рекомендується для супутнього застосування вальпроату.
*Стабілізаційну дозу можна змінити залежно від клінічної відповіді.
Додаткова терапія з інгібіторами глюкуронізації ламотриджину, наприклад з вальпроатом.
Початковою дозою для пацієнтів, які приймають як супутню терапію такий інгібітор глюкуронізації, наприклад, як вальпроат, є 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім 25 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу потрібно збільшити до 50 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 100 мг на добу (за 1 або 2 прийоми). Однак дозу можна збільшити до максимальної 200 мг на добу залежно від клінічної відповіді.
Додаткова терапія з індукторами глюкуронізації ламотриджину для пацієнтів, які не приймають інгібітори, такі як вальпроат. Цю схему лікування потрібно застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.
Початковою дозою для пацієнтів, які приймають препарати, що індукують глюкуронізацію ламотриджину і не приймають вальпроат, є 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 100 мг на добу (розподілена на 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу потрібно збільшити до 200 мг на добу (за 2 прийоми) на 5-й тиждень. Дозу можна збільшити до 300 мг на добу на 6-й тиждень, однак звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 400 мг на добу (за 2 прийоми), що може бути призначена з 7-го тижня.
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія для пацієнтів, які застосовують інші препарати, що суттєво не індукують 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 протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу потрібно збільшити до 100 мг на добу на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 200 мг на добу (за 1 або 2 прийоми), однак під час досліджень застосовували дози 100-400 мг. Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізаційної дози прийом інших психотропних препаратів можна припинити згідно з наведеною нижче схемою (див. таблицю 4).

Таблиця 4

Підтримувальна стабілізаційна доза при біполярних розладах з подальшим припиненням прийому супутніх психотропних або протиепілептичних засобів

Режим лікування	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня*
З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату	Подвоїти стабілізаційну дозу, не перевищуючи 100 мг на тиждень, тобто стабілізаційна доза 100 мг на добу буде збільшена 1-го тижня до 200 мг на добу	Підтримувати цю дозу 200 мг/добу (розподілену на 2 прийоми)	
З подальшою відміною індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від дози. Цю схему лікування потрібно застосовувати 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, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг на добу), розподілену на 2 прийоми (100-400 мг)		

* Дозу можна збільшити при необхідності до 400 мг/добу.
Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, при якому зберігається існуюча доза препарату, а її корекцію проводити з огляду на клінічний стан.
З подальшим припиненням прийому інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату
Необхідну стабілізаційну дозу ламотриджину потрібно подвоїти і зберігати на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.
З подальшим припиненням прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину залежно від початкової підтримуючої дози. Цю схему лікування потрібно застосовувати з фенітоїном, карбамазепіном, фенобарбіталом, примідоном або з іншими індукторами глюкуронізації ламотриджину.
Дозу ламотриджину потрібно поступово зменшувати протягом 3 тижнів після припинення прийому препаратів, що індукують глюкуронізацію.
З подальшим припиненням прийому інших препаратів, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).
Потрібно зберігати дозу, досягнуту після режиму її підвищення.
Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярним розладом при додатковому призначенні інших препаратів
Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає, але, базуючись на даних щодо взаємодії лікарських засобів, може бути рекомендована нижченаведена схема (таблиця 5).
Таблиця 5
Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярним розладом при додатковому призначенні інших препаратів

Режим лікування	Стабілізаційна доза ламотриджину (мг/добу)	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня
Додаткове призначення інгібіторів глюкуронізації ламотриджину, наприклад вальпроату, залежно від дози ламотриджину	200 мг	100 мг (100 мг/добу)	Підтримувати цю дозу	
	300 мг	150 мг (150 мг/добу)	Підтримувати цю дозу	
	400 мг	200 мг (200 мг/добу)	Підтримувати цю дозу	
Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину хворим, які не приймають вальпроат, та залежно від дози ламотриджину. Цю схему лікування потрібно 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, що суттєво не індукують або пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (100-400 мг)			

Примітка. Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, який рекомендується для супутнього застосування вальпроату.
Припинення прийому ламотриджину пацієнтами з біполярними розладами
Не відзначалось підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату порівняно з плацебо. Тому припиняти прийом препарату можна одразу, без поступового зменшення дози.
Загальні рекомендації щодо дозування для особливих груп пацієнтів
Жінки, які приймають гормональні контрацептиви
Початок лікування ламотриджином 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 не потрібно. Дозу збільшують за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітору глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину або ламотриджин додається за відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину (таблиці 1 та 3).
Початок курсу лікування гормональними контрацептивами пацієнтів, які вже приймають підтримувальні дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.
Підтримувальну дозу ламотриджину у більшості випадків потрібно збільшити у 2 рази. Рекомендується, щоб від початку лікування гормональними контрацептивами доза ламотриджину збільшувалась 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 необхідним.
Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами пацієнтів, які вже приймають підтримувальні дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.
Підтримувальну дозу ламотриджину у більшості випадків потрібно зменшити до 50 %. Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово на 50-100 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 у плазмі крові, змінювати рекомендовані схеми збільшення дозування ламотриджину не потрібно. Збільшення дози препарату повинно базуватись на рекомендаціях залежно від схем застосування ламотриджину: або препарат додається до вальпроату (інгібітору глюкуронізації ламотриджину), або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додається у разі відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.
Пацієнтам, які вже застосовують підтримувальні дози препарату та не застосовують індуктори глюкуронізації, дозу ламотриджину можна збільшувати, якщо додається лікування атазанавіром/ритонавіром, або зменшувати, якщо лікування атазанавіром/ритонавіром припиняється.
Хворі літнього віку (понад 65 років)
Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у пацієнтів молодшого віку.
Печінкова недостатність
Початкову дозу, збільшення дози та підтримувальну дозу потрібно зменшити загалом на 50 % пацієнтам з помірною (за шкалою Чайлда-П'ю, ступінь В) та на 75 % – з тяжкою (за шкалою Чайлда-П'ю, ступінь С) печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримувальну дозу коригують 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 підтримувальну дозу ламотриджину.
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 потрібно приділити режиму збільшення дози до рівня підтримувальної дози. Коли інтервал після припинення прийому ламотриджину перевищив у 5 разів час напіввиведення, дозу ламотриджину збільшують до підтримувальної дози відповідно до існуючої схеми.
Не рекомендується повторно починати лікування ламотриджином, якщо лікування було припинено у зв'язку з появою висипань внаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.
Діти.
Дія ламотриджину як монотерапії у дітей віком до 2 років або як додаткової терапії у дітей віком до 1 місяця не вивчали. Ефективність та безпека ламотриджину як додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлені, тому препарат не рекомендується застосовувати цій віковій категорії пацієнтів.
Ламотриджин не показаний для застосування дітям з біполярним розладом. Ефективність і безпеку застосування ламотриджину для лікування біполярного розладу у цієї вікової групи пацієнтів не вивчали, тому рекомендацій щодо режиму дозування не можна надати.
Передозування.
Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), симптомами якого були атаксія; ністагм; порушення свідомості; кома, включаючи летальні наслідки. Також спостерігалися великі епілептичні напади; повідомлялося про розширення зубця QRS (затримка внутрішньошлуночкової провідності).
Лікування. У разі передозування пацієнта потрібно госпіталізувати для проведення відповідної підтримувальної терапії.
Побічні реакції.
З огляду на існуючі дані, побічні реакції розподілені на 2 групи, специфічні для епілепсії та біполярних розладів. Однак для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату слід брати до уваги обидва.
Епілепсія
З боку шкіри: шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз.
У ході досліджень комбінованого лікування ламотриджином дорослих шкірні висипання спостерігалися у 10 % хворих, які приймали ламотриджин, та у 5 % хворих, які приймали плацебо. Висипання були причиною припинення прийому препарату. Шкірні висипання мали макулопапульозний характер, частіше виникали протягом 8 тижнів від початку лікування та зникали після припинення прийому ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»).
Зрідка повідомлялося про виникнення тяжких життєво небезпечних шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча більшість пацієнтів одужує після припинення прийому препарату, у деяких із них залишаються необоротні рубці; у поодиноких випадках ці симптоми призводили до летального наслідку.
Загальний ризик виникнення шкірних висипань, очевидно, тісно пов'язаний з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.
Також повідомлялося, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними симптомами.
З боку системи крові: гематологічні відхилення (що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз), лімфаденопатія.
Гематологічні відхилення та лімфоденопатія можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із синдромом гіперчутливості.
З боку імунної системи: синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми, як гарячка, лімфоденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганна недостатність.
Також повідомлялось про висипання як частину синдрому гіперчутливості, який супроводжувався різними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. 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 лімфоденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипань. У разі наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, за відсутності інших причин, припинити застосування препарату.
З боку психіки: агресивність, дратівливість, тик, галюцинації та сплутаність свідомості, нічні марення.
З боку нервової системи: головний біль, сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, атаксія, ністагм, асептичний менінгіт, тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз, збільшення частоти нападів.
Описано, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму у пацієнтів, які мають це захворювання. Є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у хворих з цією патологією.
З боку органів зору: диплопія, завіса перед очима, кон'юнктивіт.
З боку травного тракту: нудота, блювання та діарея.
З боку гепатобіліарної системи: підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.
Порушення функції печінки зазвичай виникає у зв'язку з реакціями гіперчутливості, але існують окремі випадки без видимих ознак гіперчутливості.
З боку кістково-м'язової системи: вовчакоподібні реакції.
Загальні розлади: підвищена втомлюваність.
Біполярні розлади
З боку травного тракту: сухість у роті.
З боку шкіри: шкірні висипання, синдром Стівенса-Джонсона.
З боку нервової системи: головний біль, тривожне збудження, сонливість, запаморочення.
З боку кістково-м'язової системи: артралгія.
З боку психіки: нічні марення
Загальні розлади: біль, біль у спині.
Термін придатності. 3 роки.
Умови зберігання.
Зберігати при температурі не вище 25 °С в оригінальній упаковці.
Зберігати в недоступному для дітей місці.
Упаковка.
По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери у картонній коробці.
Категорія відпуску. За рецептом.
Виробник.
ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТІКАЛС ЛТД.
Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.
Індрад Плант, Вілл. Індрад, Талука Каді, Діст. Мехсана Гуджарат 382 721, Індія
або
Бадді Плант, Вілл. Бхад та Макхну Маджра, Бадді – 173205 Техсіл Діст. Солан. (Х.П.), Індія.
Дата останнього перегляду.