

**ІНСТРУКЦІЯ**  
**для медичного застосування препарату**

**ЛАМІТОР**  
**(LAMITOR)**

**Склад:**

*діюча речовина:* lamotrigine;

1 таблетка містить ламотриджину 25 мг, 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.

**Фармакотерапевтична група.**

Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X09.

**Клінічні характеристики.****Показання.**

Епілепсія (дорослі та діти віком старше 12 років).

Монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто.

Біполярні розлади (у дорослих).

Запобігання випадкам емоційних порушень у хворих з біполярним розладом, переважно шляхом попередження виникнення депресивних станів.

**Протипоказання.**

Підвищена чутливість до ламотриджину або до будь-якого компонента препарату. Печінкова недостатність. Вагітність і період годування груддю.

**Спосіб застосування та дози.****Епілепсія.**

Дорослі та діти віком старше 12 років.

Доза, частота і тривалість курсу лікування підбирається індивідуально.

**Монотерапія.** Початкова доза Ламітору становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім приймають по 50 мг на день протягом наступних 2 тижнів, у подальшому дозу підвищують на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг на день в 1-2 прийоми.

Деяким пацієнтам може знадобитися доза 500 мг на добу.

*Рекомендована схема збільшення дози у дорослих та дітей віком старше 12 років при монотерапії Ламітором.*

## ЗАТВЕРДЖЕНО

Сторінка 2 з 12. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України

1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу)	100-200 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 50-100 мг кожні 1-2 тижні

Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп наступного збільшення дози не слід перевищувати.

При комбінованій терапії: у пацієнтів, які приймають вальпроат (окремо або з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза Ламітору становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг кожний день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу необхідно збільшувати (максимально на 25-50 мг на добу) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми.

Хворі, які приймають протиепілептичні препарати, що індують печінкові ферменти (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та примідон), у поєднанні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію): початкова доза Ламітору становить 50 мг 1 раз на день протягом 2 тижнів, у подальшому – по 100 мг на день протягом 2 тижнів. Потім дозу необхідно збільшувати (максимально на 100 мг) кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза дорівнює 200-400 мг на добу за 2 прийоми. Деяким пацієнтам може знадобитися доза 700 мг на добу.

Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома, рекомендується така ж сама схема збільшення доз, як і для пацієнтів, які приймають ламотриджин із вальпроатом.

*Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину дорослим і дітям віком старше 12 років при комбінованій терапії*

	1-й та 2-й тижні	3-й та 4-й тижні	Підтримуюча доза
Вальпроат натрію з іншими протиепілептичними препаратами або без них	12,5 мг на добу (прийом по 25 мг через день)	25 мг на добу (1 раз на день)	100-200 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 25-50 мг кожні 1-2 тижні
Протиепілептичні препарати, що індують печінкові ферменти,* з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату)	50 мг на добу (1 раз на день)	100 мг на добу (2 прийоми)	200-400 мг/день (у 2 прийоми) досягається поступовим збільшенням дози на 100 мг кожні 1-2 тижні

\* Наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та примідон.

Через ризик виникнення висипань початкову дозу та темп наступного збільшення дозу не слід перевищувати.

#### *Біполярні розлади.*

Ламотриджин рекомендується для лікування пацієнтів з біполярними розладами з ризиком виникнення депресивного стану.

Для запобігання рецидиву виникнення депресивного стану слід дотримуватися наведеного нижче

Інструкцію завантажено з сайту [www.dovgolit.com](http://www.dovgolit.com)

перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої стабілізуючої дози протягом 6 тижнів (див. таблицю), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можна відмінити у разі клінічної доцільності (див. таблицю).

Для запобігання маніакальним нападам рекомендується додаткова терапія, зважаючи на те, що ефективність ламотриджину у таких випадках до кінця не встановлена.

*Рекомендована схема збільшення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої стабілізуючої добової дози при лікуванні дорослих із біполярними розладами.*

Режим лікування	1-2-й Тижні	3-4-й тижні	5-й тиждень	Стабілізуюча доза* (6-й тиждень)
Додаткова терапія з інгібіторами печінкових ферментів, наприклад, із вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або у 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або у 2 прийоми) (максимальна добова доза 200 мг)
Додаткова терапія з препаратами, що індукують печінкові ферменти, наприклад, із карбамазепіном та фенобарбіталом у пацієнтів, які не приймають вальпроат	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (у 2 прийоми)	200 мг (у 2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи до 400 мг на добу у разі необхідності на 7-й тиждень (у 2 прийоми)
Додаткова терапія з препаратами, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином не відома, (наприклад, із літієм, бупропіоном) або монотерапія ламотриджином	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу або у 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу або у 2 прийоми)	200 мг (від 100 до 400 мг) (1 раз на добу або у 2 прийоми)

\*Стабілізуючу дозу можна змінити, залежно від клінічної реакції.

а) Додаткова терапія з інгібіторами печінкових ферментів, наприклад, із вальпроатом.

Початковою дозою для пацієнтів, які приймають як супутнє застосування такі інгібітори печінкових ферментів як вальпроат, є 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім 50 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу необхідно 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 1-2 прийоми). Однак доза може бути збільшена до максимальної 200 мг на добу залежно від клінічної реакції.

б) Додаткова терапія з препаратами, що індукують печінкові ферменти, наприклад, карбамазепін та фенобарбітал у пацієнтів, які не приймають вальпроат.

Початковою дозою для пацієнтів, які приймають препарати, що індукують печінкові ферменти, такі як карбамазепін та фенобарбітал 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 слід збільшити до 200 мг на добу (у 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 (у 2 прийоми), яку можуть призначати з 7-го тижня.

в) Додаткова терапія з препаратами, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома (наприклад, літій, бупропіон) або монотерапія ламотриджином.

Початковою дозою для пацієнтів, які приймають такі препарати, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома, або при монотерапії ламотриджином є 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) наступні 2 тижні. Дозу необхідно збільшити до 100 мг на добу на 5-й тиждень. Звичайною дозою для досягнення оптимальної відповіді є 200 мг на добу (за 1 або на 2 прийоми), однак під час клінічних випробувань застосовувалися дози у межах від 100 до 400 мг.

Після досягнення необхідної підтримуючої стабілізуючої дози інші психотропні препарати можна відмінити згідно з наведеною нижче схемою.

*Підтримуюча стабілізуюча доза при біполярних розладах з наступною відміною супутніх психотропних або протиепілептичних засобів.*

Режим лікування	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня*
а) з наступною відміною інгібіторів печінкових ферментів, наприклад, вальпроату	Подвоїти стабілізуючу дозу, не перевищуючи 100 мг на тиждень, наприклад, стабілізуючу дозу 100 мг на добу збільшити за 1 тиждень до 200 мг на добу	Підтримувати цю дозу 200 мг на добу (розподілену на 2 прийоми)	
б) з наступною відміною препаратів, що індукують печінкові ферменти, наприклад, карбамазепіну, залежно від дози	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг
в) з наступною відміною інших психотропних або протиепілептичних засобів, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома, наприклад, літій, бупропіон	Підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози (200 мг на добу), розподілену на 2 прийоми (у межах 100-400 мг)		

\* При необхідності дозу можна збільшити до 400 мг на добу.

а) З наступною відміною інгібіторів печінкових ферментів, наприклад, вальпроату, необхідну стабілізуючу дозу ламотриджину слід подвоїти і зберігати на цьому рівні після відміни вальпроату;

б) з наступною відміною препаратів, що індукують печінкові ферменти, наприклад, карбамазепіну, залежно від дози. Дозу ламотриджину необхідно поступово зменшити протягом 3 тижнів після відміни препаратів, що індукують печінкові ферменти.

в) з наступною відміною інших психотропних або протиепілептичних засобів, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома, наприклад, літій, бупропіон, необхідно зберігати дозу, досягнуту після режиму підвищення дози.

*Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярним розладом при додатковому призначенні інших препаратів.*

Режим лікування	Стабілізуюча доза ламотриджину (мг на день)	1-й тиждень	2-й тиждень	з 3-го тижня
Додаткове призначення інгібіторів печінкових ферментів, наприклад, вальпроату, залежно від дози ламотриджину.	200 мг	100 мг	Підтримувати цю дозу ( 100 мг на добу)	
	300 мг	150 мг	Підтримувати цю дозу ( 150 мг на добу)	
	400 мг	200 мг	Підтримувати цю дозу ( 200 мг на добу)	
Додаткове призначення препаратів, що індукують печінкові ферменти, наприклад, карбамазепіну у пацієнтів, які не приймають вальпроат, залежно від дози 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 психотропних або протиепілептичних препаратів, клініко-фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома, наприклад, літію, бупропіону.	Підтримувати дозу, досягнуту після режиму підвищення дози (200 мг на добу) (у межах 100-400 мг)			

*Відміна ламотриджину пацієнтам з біполярними розладами.*

За даними клінічних випробувань, не відзначалося підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після раптової відміни препарату, порівнюючи з плацебо. Тому припиняти прийом препарату можна одразу, без поступового зменшення дози.

*Діти.*

Ламотриджин не застосовують дітям із біполярними розладами. Ефективність та безпека застосування ламотриджину у цій віковій групі не вивчалися, тому рекомендації щодо режиму дозування не можуть бути надані.

*Загальні рекомендації.*

Якщо розрахована доза ламотриджину (наприклад, при лікуванні дітей, хворих на епілепсією або з печінковою недостатністю) не може бути застосована шляхом прийому однієї таблетки з меншою дозою препарату, слід приймати таку дозу препарату у вигляді цілої таблетки, що якнайбільше відповідає найменшій необхідній дозі.

*Хворі літнього віку (старше 65 років).* Змінювати дозу не потрібно. Фармакокінетика ламотриджину у цій віковій групі не відрізняється від такої у дорослих пацієнтів середнього віку.

*Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів*

*Жінки, які приймають гормональні контрацептиви:*

а) початок лікування ламотриджином у 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 збільшують за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату

(інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додають при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину.

б) початок 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 збільшити у 2 рази. Рекомендується від початку лікування гормональними контрацептивами дозу ламотриджину збільшувати від 50 до 100 мг на добу кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не має перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідним;

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 необхідно зменшити до 50 %.

Рекомендується добову дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інше.

*Печінкова недостатність.* Початкову дозу, збільшення дози та підтримуючу дозу необхідно зменшити загалом на 50 % у пацієнтів із помірною (Чайльд-П'ю шкала, ступінь В) та на 75 % – із тяжкою (Чайльд-П'ю шкала, ступінь С) печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються згідно з клінічним ефектом.

*Ниркова недостатність.* При призначенні хворим із нирковою недостатністю слід дотримуватися 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.

#### 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 5 разів час напіввиведення, дозу ламотриджину збільшують до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

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

#### ***Побічні реакції.***

##### *Епілєсія.*

*З боку шкіри:* дуже часто – шкірні висипання; рідко – синдром Стівенса-Джонсона; дуже рідко – токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Після відміни препарату у деяких пацієнтів залишаються необоротні рубці; у дуже рідких випадках ці синдроми призводили до летального кінця.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань пов'язаний із високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.

*З боку системи крові:* дуже рідко – нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз.

Гематологічні відхилення можуть бути як пов'язані, так і не пов'язані із синдромом гіперчутливості.

*З боку імунної системи:* дуже рідко – гарячка, лімфоденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності.

*Психічні порушення:* часто – дратівливість; нечасто – агресивність; дуже рідко – тик, галюцинації, сплутаність свідомості.

*З боку нервової системи:* дуже часто – головний біль; часто – сонливість, безсоння, запаморочення, тремор; нечасто – атаксія; рідко – ністагм; дуже рідко – асептичний менінгіт, тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз, збільшення частоти нападів.

Ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму у пацієнтів з існуючою хворобою Паркінсона, є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у хворих із цією патологією.

*З боку органа зору:* дуже часто – диплопія, пелена перед очима; рідко – кон'юнктивіт;

*З боку травного тракту:* часто – нудота, блювання, діарея.

*Гепатобіліарні розлади:* дуже рідко – підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.

Порушення функції печінки зазвичай зустрічається у зв'язку з реакціями гіперчутливості, але описані окремі випадки без видимих ознак гіперчутливості.

*З боку кістково-м'язової системи:* дуже рідко – вовчакоподібні реакції.

*Загальні розлади:* часто – стомлюваність.

#### ***Біполярні розлади***

*З боку нервової системи:* дуже часто – головний біль; часто – тривожне збудження, сонливість, запаморочення.

*З боку травного тракту:* часто – сухість у роті.

*З боку шкіри:* дуже часто – шкірні висипання; рідко – синдром Стівенса-Джонсона.

*З боку кістково-м'язової системи:* часто – артралгія.

*Загальні розлади:* часто – біль, біль у спині.

#### ***Передозування.***

Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10-20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), симптомами якого були атаксія, ністагм, запаморочення, сонливість, головний біль, блювання, порушення свідомості та кома.

*Лікування:* пацієнта необхідно госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії. При необхідності слід провести промивання шлунка, призначити активоване вугілля, проносні засоби. Терапія симптоматична.

#### ***Застосування у період вагітності або годування груддю.***

Інформації щодо безпеки застосування Ламітору під час вагітності або годування груддю недостатньо, тому не слід застосовувати препарат у ці періоди.

#### ***Діти.***

Ламітор не застосовують дітям, хворим на епілепсію, віком до 12 років.

Ламітор не показаний для застосування дітям із біполярним розладом.

#### ***Особливості застосування.***

##### ***Шкірні висипання.***

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипу. У більшості випадків висипання є помірними і проходять без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та відміни ламотриджину. До них належали випадки висипу, що потенційно загрожує життю, такого як синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

У дітей ризик виникнення серйозного шкірного висипу вищий, ніж у дорослих.

У дітей перші ознаки шкірного висипу можна помилково сприйняти за інфекцію, тому лікарям слід приділяти увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникає висип і

гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

Загальний ризик виникнення шкірного висипу, очевидно, тісно пов'язаний із високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із супутнім застосуванням вальпроату.

У пацієнтів із наявністю в анамнезі алергічних реакцій від висипань до інших проявів імовірність виникнення висипань при застосуванні ламотриджину приблизно у 3 рази вища, ніж у інших пацієнтів.

При появі висипу на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та відмінити прийом ламотриджину, якщо немає доказів, що шкірний висип не пов'язаний з прийомом препарату. Рекомендується повторно не розпочинати лікування ламотриджином, коли лікування було припинено через появу висипу 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 шкірний висип є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними проявами, що включають 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 без шкірного висипу. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та відмінити прийом ламотриджину.

*Гормональні контрацептиви.*

Комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину. Можливо, треба буде збільшити (шляхом титрації) підтримуючу дозу ламотриджину (у 2 рази) для отримання максимального терапевтичного ефекту. У жінок, які ще не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви. Тому жінкам, які розпочинають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, необхідно постійно перебувати під наглядом лікаря.

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

*Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.*

За результатами дослідження було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг»). 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 пацієнтам слід своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

*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 суттєвих змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та в еритроцитах.

*Ниркова недостатність.*

У дослідженнях одноразової дози у пацієнтів із термінальними стадіями ниркової недостатності концентрації ламотриджину у плазмі крові суттєво не змінювалися. Однак можлива акумуляція глюкуронідного метаболіту. Тому при лікуванні пацієнтів із нирковою недостатністю 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.

*Клінічне погіршення і ризик суїциду.*

У пацієнтів, які приймали протиепілептичні препарати, повідомлялося про суїцидальні ідеї та спроби. Механізм даного ризику невідомий і не виключає виникнення даного ризику при застосуванні ламотриджину. Слід проводити моніторинг за симптомами суїцидальних ідей та спроб і при необхідності призначати відповідне лікування.

У пацієнтів із біполярними розладами може виникати погіршення стану, а саме – симптомів депресії та/або спроб суїциду при прийомі чи без прийому препаратів для лікування біполярних розладів, включаючи ламотриджин. Тому слід проводити спостереження за пацієнтами, які приймають ламотриджин, особливо на початку лікування чи при зміні дози препарату.

Може існувати більший ризик виникнення суїцидальних думок та спроб у пацієнтів із наявністю в анамнезі суїцидальних думок чи спроб, у підлітків та у пацієнтів, які показують значний ступінь суїцидальних ідей на початку лікування.

*Застереження при епілепсії.*

Різка відміна ламотриджину, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. За винятком тих випадків, коли стан пацієнта вимагає різкої відміни препарату (як, наприклад, при появі висипу), дозу ламотриджину слід зменшувати поступово, не менш як за 2 тижні.

Тяжкі епілептичні напади можуть спричинити рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним кінцем. Аналогічні випадки можливі і на фоні лікування ламотриджином.

Може відзначатися клінічне погіршення стану пацієнта замість покращення. У пацієнтів, у яких відзначалися більш ніж один судомний напад, слід проводити моніторинг за станом пацієнта та появи у нього судом, оцінки їх типу та погіршення стану пацієнта, оцінки користі для пацієнта.

При міоклонічних судомах може погіршуватися стан пацієнта.

Існують дані, що відповідь на лікування при комбінації з індукторами ферментів менша, ніж при прийомі протиепілептичних засобів, які не викликають індукцію ферментів. Причина невідома.

У дітей, які приймають ламотриджин для лікування типових судом, ефективність може не підтримуватися як у інших пацієнтів.

*Біполярні розлади.*

Препарат не застосовують дітям із біполярними розладами. При біполярних розладах існує ризик виникнення суїцидних спроб, тому пацієнти з групи ризику мають перебувати під ретельним наглядом під час терапії препаратом.

Лікування антидепресантами пов'язане з підвищенням ризику виникнення суїцидальних думок та поведінки у дітей та у дорослих з великими депресивними розладами та іншими психіатричними розладами.

Препарат містить лактозу, тому його не слід застосовувати пацієнтам зі спадковою непереносимістю галактози, дефіцитом лактази Лаппа або порушеннями мальабсорбції глюкози-галактози.

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

Під час лікування препаратом слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами.

Епілепсія.

Слід проконсультуватися з лікарем перед тим, як сідати за кермо автомобіля, оскільки можлива індивідуальна реакція на будь-який з протиепілептичних препаратів.

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

Глюкуронілтрансфераза – 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 ліків, і малоймовірно, що може виникнути взаємодія між ламотриджином і ліками, які метаболізуються цитохромними Р450 ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

*Вплив інших ліків на глюкуронізацію ламотриджину*

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

\* Взаємодія з іншими пероральними контрацептивами та гормонозамісними препаратами не вивчалася, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.

*Взаємодія з протиепілептичними препаратами*

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

При застосуванні дози ламотриджину у 200 мг та дози окскарбазепіну у 1200 мг було виявлено, що окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин, у свою чергу, не змінював метаболізм окскарбазепіну.

Сумісне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу та ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

У пацієнтів, які застосовували ламотриджин із або без габапентину, було виявлено, що габапентин не змінює наявний рівень кліренсу ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацином та ламотриджином була вивчена шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові. Відповідно до цих даних 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.

Застосування зонісаміду (200-400 мг на добу) разом із ламотриджином (150-500 мг на добу) протягом 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень засвідчили, що ламотриджин не витісняє

інші протиепілептичні препарати з їхніх зв'язків з білками.

#### Взаємодія з іншими психотропними речовинами

При одночасному прийомі 100 мг на добу ламотриджину та 2 г глюконату літію, що застосовувався 2 рази на день протягом 6 днів 20 пацієнтами, фармакокінетика літію не змінилася.

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину, а лише призвели до слабого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину у 400 мг на добу не спричиняли клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози у 2 мг. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом із ламотриджином повідомлялося про виникнення сонливості. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

На формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, лише мінімальною мірою може мати вплив амітриптилін, бупропіон, хлоназепам, флюоксетин, галоперидол або лоразепам. На кліренс ламотриджину навряд чи можуть вплинути клозапін, фенелзин, рисперидон, серталін або тразодон.

#### Взаємодія з гормональними контрацептивами

*Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину*

При прийомі таблетки з комбінацією «етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг» було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази.

*Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів*

Доза ламотриджину у 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептива. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону та лютеїнізуючого гормону та естрадіолу показало пригнічення яєчникомої гормональної активності у деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону у сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на активність яєчникомої овуляції невідомий. Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводилися.

#### Взаємодія з іншими ліками

При прийомі рифампіцину збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. У пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації.

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.

### **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 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.

**Фармацевтичні характеристики.**

**Основні фізико-хімічні властивості:** круглі плоскі таблетки світло-жовтого кольору з лінією розлому з одного боку.

**Термін придатності.** 3 роки.

**Умови зберігання.**

Зберігати в сухому, захищеному від світла місці при температурі не вище 25 °С.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Упаковка.**

По 10 таблеток у блістері; по 3 блістери в картонній коробці.

**Категорія відпуску.** За рецептом.

**Виробник.**

ТОРРЕНТ ФАРМАСЬЮТИКАЛС Лтд.

**Місцезнаходження.**

Індрад, 382 721. Діст. Мехсана, Індія.