

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛАТРИГІЛ®
(LATRIGIL®)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин;

1 таблетка, що диспергується містить ламотриджину 25 мг; 50 мг; 100 мг;

допоміжні речовини: кросповідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, ароматизатор апельсиновий, маніт (Е 421), калію ацесульфам (Е 950).

Лікарська форма. Таблетки, що диспергуються.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X09.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Лікування епілепсії у дорослих та дітей віком старше 12 років:

– При монотерапії або додатковій терапії парціальних і генералізованих нападів епілепсії, включаючи первинні напади, а також вторинні тоніко-клонічні напади.

– У складі комбінованої терапії парціальних і генералізованих епілептичних нападів, включаючи первинні напади, вторинні тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто, при неефективності лікування іншими протиепілептичними комбінаціями.

Лікування епілепсії у дітей віком від 2 років:

– Додаткова терапія парціальних епілептичних нападів, а також нападів, пов'язаних із синдромом Леннокса-Гасто.

Лікування біполярних афективних розладів у дорослих:

Для профілактики депресивних станів у хворих з біполярними афективними розладами.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ламотриджину або до інших складових препарату;
- гіперчутливість до карбамазепіну або до дифеніну (через потенційні перехресні ефекти).

Спосіб застосування та дози.

Латригил® застосовують розжовуючи, або ковтають цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини, або перед прийманням розчиняють їх у невеликій кількості води (достатній для покриття таблетки водою). Для досягнення підтримуючої дози необхідно розраховувати дозу препарату відповідно до маси тіла пацієнта.

Якщо доза ламотриджину (наприклад, у дітей чи пацієнтів із порушенням функції печінки) становить кілька цілих таблеток і ще частину таблетки, то слід приймати тільки кількість цілих таблеток.

Після відміни інших протиепілептичних засобів для досягнення монотерапії ламотриджином або при комбінованій терапії протисудомними лікарськими засобами необхідно звертати увагу на можливість взаємодії ламотриджину з іншими протисудомними речовинами (див. розділ «Особливості застосування»).

Епілепсія

Дорослі та діти старше 12 років

Монотерапія (див. таблицю 1)

Початкова доза Латригілу® становить 25 мг на добу протягом 2 тижнів, далі - по 50 мг на добу

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

протягом 2 тижнів. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу слід поступово збільшувати на 50-100 мг через кожні 1-2 тижні. Зазвичай підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми. У деяких випадках для досягнення терапевтичного ефекту потрібна доза становить 500 мг на добу.

Комбінована терапія (див. таблицю 1)

На фоні терапії вальпроатом натрію сумісно з іншими протисудомними засобами або без них Латригіл® застосовувати у дозі 25 мг через день протягом 2 тижнів, далі - по 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна збільшувати на 25-50 мг через кожні 1-2 тижні. Підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми. У деяких випадках для досягнення терапевтичного ефекту потрібна доза становить 500 мг на добу.

На фоні терапії протисудомними засобами, що індують печінкові ферменти (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), у поєднанні з іншими протисудомними засобами або без них (за винятком вальпроату натрію) Латригіл® призначають протягом 2 тижнів у дозі 50 мг 1 раз на добу, далі - по 100 мг на добу в 2 прийоми протягом 2 тижнів. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна збільшувати максимум на 100 мг через кожні 1-2 тижні. Підтримуюча доза становить 200-400 мг на добу в 2 прийоми. Деяким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту може знадобитися доза 500-700 мг на добу.

Для пацієнтів, котрі приймають окскарбазепін без інших протисудомних засобів, які впливають на метаболізм ламотриджину, початкова доза Латригілу® становить 25 мг на добу протягом 2 тижнів, далі - по 50 мг на добу протягом 2 тижнів. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу слід поступово збільшувати на 50-100 мг через кожні 1-2 тижні. Зазвичай підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми.

Рекомендована схема лікування епілепсії у дорослих та дітей віком старше 12 років (загальна добова доза в мг/добу)

Таблиця 1.

Режим лікування	1-й та 2-й тиждень	3-й та 4-й тиждень	Підтримуюча доза
Монотерапія	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (в 1-2 прийоми), поступово збільшуючи дозу на 50-100 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія вальпроатом натрію сумісно з іншими протисудомними засобами або без них	12,5 мг/добу (прийом по 25 мг через день)	25 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (в 1-2 прийоми) поступово збільшуючи дозу на 25-50 мг кожні 1-2 тижні
Комбінована терапія протисудомними засобами, що індують печінкові ферменти, у поєднанні з іншими протисудомними засобами* або без них (за винятком вальпроату натрію)	50 мг/добу (1 прийом)	100 мг/добу (2 прийоми)	200-400 мг/добу (в 2 прийоми) поступово збільшуючи дозу на 100 мг кожні 1-2 тижні

Комбінована терапія без інших протисудомних засобів, які впливають на метаболізм ламотриджину	25 мг/добу (1 прийом)	50 мг/добу (1 прийом)	100-200 мг/добу (в 1-2 прийоми), поступово збільшуючи дозу на 50-100 мг кожні 1-2 тижні
*наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон.			

Діти віком від 2 до 12 років*Комбінована терапія (таб. 2)*

Для дітей, які приймають вальпроат натрію сумісно з/без інших протисудомних засобів, початкова доза Латригілу® становить 0,15 мг/кг/добу протягом 2 тижнів, далі - по 0,3 мг/кг/добу протягом 2 тижнів. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна збільшувати на 0,3 мг/кг через кожні 1-2 тижні. Підтримуюча доза становить 1-5 мг/кг/добу в 1-2 прийоми. Максимальна доза становить 200 мг на добу.

На фоні терапії протисудомними засобами, які індують печінкові ферменти у поєднанні з іншими протисудомними засобами або без них (за винятком вальпроату натрію) Латригіл® призначають у дозі 0,6 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 2 тижнів, далі - по 1,2 мг/кг/добу в 2 прийоми протягом 2 тижнів. Для досягнення терапевтичного ефекту дозу можна збільшити на 1,2 мг/кг через кожні 1-2 тижні. Підтримуюча доза становить 5-15 мг/кг/добу в 2 прийоми. Максимальна доза становить 400 мг/добу.

На фоні терапії окскарбазепіном без інших протисудомних засобів, які впливають на метаболізм ламотриджину, початкова доза Латригілу® становить 0,3 мг/кг/добу в 1-2 прийоми протягом 2 тижнів. Для досягнення терапевтичного ефекту дозу можна збільшити на 0,6 мг/кг через кожні 1-2 тижні. Підтримуюча доза становить 1-10 мг/кг/добу в 2 прийоми. Максимальна доза становить 200 мг/добу.

Рекомендована схема комбінованої терапії епілепсії у дітей віком від 2 до 12 років (загальна добова доза в мг/кг/добу)

Таблиця 2.

Режим лікування	1-й та 2-й тижень	3-й та 4-й тижень	Підтримуюча доза
Комбінована терапія вальпроатом натрію сумісно з іншими протисудомними засобами або без них	0,15 мг/кг** (1 прийом)	0,3 мг/кг (1 прийом)	1-5 мг/кг (в 1-2 прийоми) поступово збільшуючи дозу на 0,3 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум 200 мг/добу
Комбінована терапія протисудомними засобами, що індують печінкові ферменти, в поєднанні з іншими протисудомними засобами* або без них (за виключенням вальпроату натрію)	0,6 мг/кг (у 2 прийоми)	1,2 мг/кг (у 2 прийоми)	5-15 мг/кг в 2 прийоми) поступово збільшуючи дозу на 1,2 мг/кг кожні 1-2 тижні, максимум 400 мг/добу

Комбінована терапія без інших протисудомних засобів, які впливають на метаболізм ламотриджину	0,3 мг/кг (1-2 прийоми)	0,6 мг/кг (1-2 прийоми)	1-10 мг/кг (в 1-2 прийоми), поступово збільшуючи дозу на 0,6 м/кг кожні 1-2 тижні, максимум 200 мг/добу
*наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон			
**якщо сумарна добова доза Латригілу становить менше 2,5 мг, приймати препарат не рекомендується.			

Для дітей віком від 2 до 6 років необхідна підтримуюча доза, яка відповідає верхній межі вищезазначених рекомендованих доз.

Дітям з масою тіла менше 17 кг рекомендується застосовувати комбіновану терапію з вальпроатом натрію, оскільки неможливо розрахувати точну початкову дозу Латригілу®.

Пацієнтам, які приймають протисудомні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему підвищення дози, рекомендовану для одночасного застосування з вальпроатом.

Підтримуючу дозу можна змінити залежно від терапевтичного ефекту.

Біполярні афективні розлади

Дорослі віком від 18 років

У зв'язку з ризиком появи висипу початкова доза та темп збільшення дози не повинні бути вищими, ніж рекомендовані (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід дотримуватись наведеного нище перехідного режиму застосування для запобігання розвитку депресивних станів. Даний режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої дози протягом 6 тижнів (таб. 3), після чого прийом інших психотропних та/чи протисудомних препаратів може бути припинений врахуванням клінічної доцільності (таб. 4).

Необхідно враховувати можливість застосування комбінованої терапії для запобігання виникнення епізодів манії, оскільки вплив ламотриджину на маніакальні епізоди не є доведеною.

Рекомендована схема підвищення дози ламотриджину для досягнення підтримуючої добової дози при лікуванні дорослих (віком від 18 років) з біполярними афективними розладами.

Таблиця 3.

мбінація арських обів*	1-й та 2-й тиждень	3-й та 4-й тиждень	5-й тиждень	Підтримуюча доза (6-й тиждень)**
мбінована апія інгібіторами аболізму ютриджину, риприклад, льпроатом	12,5 мг (1 раз на добу чи 25 мг через день)	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу чи в 2 прийоми)	100 мг/добу (в 1-2 прийоми), максимальна добова доза – 200 мг
мбінована апія індукторами аболізму ютриджину, риприклад, фенітоїн, бамазепін, юбарбітал, імідон у хворих, не сприймають	50 мг (1 раз на добу)	100 мг (в 2 прийоми)	200 мг (в 2 прийоми)	300 мг на 6-й тиждень, підвищуючи у разі необхідності до 400 мг/добу на 7-й тиждень (в 2

вальпроат				прийоми)
комбінована терапія препаратами, які суттєво не впливають на фармакокінетику ламотриджину, наприклад, літій чи монотерапія ламотриджином	25 мг (1 раз на добу)	50 мг (1 раз на добу чи в 2 прийоми)	100 мг (1 раз на добу чи в 2 прийоми)	200 мг (від 100 до 400 мг) (1 раз на добу чи в 2 прийоми)

Примітка: Хворим, які приймають протисудомні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему підвищення дози, рекомендовану для одночасного застосування з вальпроатом.

див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».

Підтримуючу дозу можна змінювати залежно від клінічної ефективності лікування.

а) Комбінована терапія інгібіторами метаболізму ламотриджину, наприклад, вальпроатом.

Початкова доза Латригілу® становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, далі по 25 мг/добу протягом 2 тижнів. На 5-му тижні дозу слід збільшити до 50 мг/добу (в 1-2 прийоми). Доза препарату для досягнення оптимального терапевтичного ефекту становить 100 мг (в 1-2 прийоми). Залежно від клінічної ефективності лікування дозу препарату підвищують максимально до 200 мг/добу.

б) Комбінована терапія індукторами метаболізму ламотриджину, наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон у хворих, які не сприймають вальпроат.

Початкова доза Латригілу® становить 50 мг/добу протягом 2 тижнів, далі по 100 мг/добу в 2 прийоми протягом 2 тижнів. На 5-му тижні дозу слід збільшити до 200 мг/добу в 2 прийоми. На 6-му тижні доза може бути збільшена до 300 мг/добу (в 1-2 прийоми). Доза препарату для досягнення оптимального терапевтичного ефекту становить 400 мг в 2 прийоми і може бути призначена лише з 7-го тижня.

в) Комбінована терапія препаратами, які суттєво не впливають на фармакокінетику ламотриджину, наприклад, літій, чи монотерапія ламотриджином.

Початкова доза Латригілу® становить 25 мг/добу протягом 2 тижнів, далі по 50 мг у 1-2 прийоми протягом 2 тижнів. На 5-му тижні дозу слід збільшити до 100 мг/добу. Доза препарату для досягнення оптимального терапевтичного ефекту становить 200 мг у 1-2 прийоми. При проведенні клінічних досліджень препарат застосовували в дозах від 100 до 400 мг. Після досягнення необхідної підтримуючої дози інші психотропні препарати можуть бути відмінені відповідно до наведеної нижче таблиці (табл. 4).

Підтримуюча доза при при лікуванні біполярних розладів у дорослих (віком від 18 років) з наступним припиненням прийому супутніх психотропних чи протисудомних засобів.

Таблиця 4.

Комбінація лікарських засобів*	1-й тиждень	2-й тиждень	3 3-го тижня**
а) З наступним припиненням прийому інгібіторів метаболізму ламотриджину, наприклад, вальпроату	Подвоїти добову дозу, максимально 200 мг/добу	Підтримувати дозу 200 мг/добу, розподілену на 2 прийоми	
б) З наступним припиненням прийому індукторів метаболізму ламотриджину, наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, залежно від початкової дози	400 мг/добу	300 мг/добу	200 мг/добу
	300 мг/добу	225 мг/добу	150 мг/добу
	200 мг/добу	150 мг/добу	100 мг/добу
с) З наступним припиненням прийому комбінованої терапії препаратами, які суттєво не впливають на фармакокінетику ламотриджину, наприклад, літій	Підтримувати дозу, отриману при збільшенні дози (200 мг/добу), розподілену на 2 прийоми (100-400 мг/добу), див. таб.3		
Примітка: Хворим, які приймають протисудомні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати режим лікування, рекомендовану для одночасного застосування з вальпроатом, при якому зберігається існуюча доза ламотриджину і її корекція проводиться на основі клінічного стану. * Див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій». ** При необхідності дозу можна підвищити до 400 мг/добу.			

а) З наступним припиненням прийому інгібіторів метаболізму ламотриджину, наприклад, вальпроату.

Необхідну підтримуючу дозу ламотригілу слід подвоїти та залишити на цьому рівні після припинення прийому вальпроату.

б) З наступним припиненням прийому індукторів метаболізму ламотриджину, наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, залежно від початкової дози.

Дозу ламотригілу потрібно поступово знижувати протягом 3-х тижнів після припинення прийому індукторів метаболізму.

с) З наступним припиненням прийому комбінованої терапії препаратами, які суттєво не впливають на фармакокінетику ламотриджину, наприклад, літій.

Потрібно зберігати дозу, досягнуту після її підвищення.

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

На основі даних відносно взаємодії лікарських засобів, рекомендована наступна схема:

Зміна дозування ламотриджину для пацієнтів з біполярними розладами віком від 18 років при додатковому призначенні інших препаратів

Таблиця 5

Комбінація лікарських засобів*	Підтримуюча доза ламотриджину (мг/добу)	1-й тиждень	2-й тиждень	З 3-го тижня
а) Додаткове призначення інгібіторів метаболізму ламотриджину, наприклад, вальпроату, залежно від початкової дози ламотриджину	200 мг	100 мг/добу	Підтримувати дозу (100 мг/добу)	
	300 мг	150 мг/добу	Підтримувати дозу (150 мг/добу)	
	400 мг	200 мг/добу	Підтримувати дозу (200 мг/добу)	
б) Додаткове призначення індукторів метаболізму ламотриджину хворим, які не чутливі до вальпроату, наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, залежно від дози ламотриджину	200 мг	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу
	150 мг	150 мг/добу	225 мг/добу	300 мг/добу
	100 мг	100 мг/добу	150 мг/добу	200 мг/добу
с) Додаткове призначення інших протисудомних препаратів, які суттєво не впливають на фармакокінетику ламотриджину, наприклад, літій чи бупропіон	Потрібно зберігати дозу, досягнуту після її підвищення (200 мг/добу), (100-400 мг/добу), див. таб.3.			
Примітка: Хворим, які приймають протисудомні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати дози Латригілу®, залежно від клінічної ефективності лікування. * Див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій».				

Припинення прийому ламотриджину у пацієнтів з біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень не відзначалося підвищення частоти чи ступеня тяжкості побічних ефектів після раптової відміни препарату порівнянно з плацебо.

Діти.

Ламотриджин не рекомендується застосовувати дітям віком до 18 років з біполярними розладами. Ефективність та безпека застосування ламотриджину у пацієнтів з біполярними розладами цієї вікової групи не вивчалися, тому рекомендації щодо режиму дозування відсутні.

Загальні рекомендації щодо дозування Латригілу® при лікуванні епілепсії та біполярних афективних розладів.

Спеціальні групи хворих

Лікуванні епілепсії у дітей віком до 2 років

Клінічні дані щодо безпеки та ефективності застосування дітям до 2 років відсутні.

Хворі літнього віку (старше 65 років)

Немає необхідності змінювати дози. Фармакокінетика ламотриджину у хворих цієї вікової групи не

відрізняється від пацієнтів віком до 65 років.

Печінкова недостатність

Початкові дози, підвищення дози та підтримуючі дози слід зменшувати в середньому на 50 % у хворих з помірною (шкала Чайлд-Пью, ступінь В) та на 75 % – з тяжкою (шкала Чайлд-Пью, ступінь С) печінковою недостатністю. Підвищення дози та підтримуючі дози коригуються залежно від лікувального ефекту.

Ниркова недостатність

У випадку призначення ламотриджину хворим із нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. При лікуванні хворих із термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі протисудомного лікування; при лікуванні хворих зі значною нирковою недостатністю слід знижувати підтримуючу дозу ламотриджину (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Жінки, які перорально приймають гормональні контрацептиви

а) Початок лікування ламотриджином у хворих, які приймають гормональні контрацептиви.

Хоча пероральні контрацептиви підвищують кліренс ламотриджину, немає необхідності коригувати дозу ламотриджину у випадку застосування лише гормональних контрацептивів. Дозу підвищують згідно з рекомендованою схемою (див. таблицю 1).

б) Початок курсу лікування гормональними контрацептивами у хворих, які приймають підтримуючі дози ламотриджину та не приймають індуктори/інгібітори глюкуронізації ламотриджину: підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків слід збільшити у 2 рази залежно від лікувального ефекту (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

в) Припинення курсу лікування гормональними контрацептивами у хворих, які приймають підтримуючі дози ламотриджину та не приймають індуктори/інгібітори глюкуронізації ламотриджину: підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків, слід зменшити на 50 % залежно від лікувального ефекту (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Повторний початок лікування

У випадку призначення хворому, який припинив лікування, повторного курсу терапії необхідно чітко встановити доцільність підвищення підтримуючої дози, оскільки існує ризик виникнення висипань внаслідок застосування високої початкової дози та перевищення рекомендованої схеми підвищення дози ламотриджину. Чим більший інтервал між часом прийому попередньої дози, тим з більшою обережністю слід підвищувати дози до досягнення необхідної підтримуючої дози. Якщо інтервал після припинення прийому ламотриджину у 5 разів більший за період напіввиведення, дозу ламотриджину підвищують до рівня підтримуючої відповідно до існуючої схеми.

Побічні реакції.

Побічні реакції розподіляються на 2 групи – специфічні для епілепсії та для біполярних розладів, однак для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату слід брати до уваги обидві групи.

Частота випадків побічної дії визначається так:

дуже часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); рідко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); дуже рідко ($\geq 1/10\ 000$):

Епілепсія.

Порушення з боку лімфатичної системи та системи крові

Дуже рідко: гематологічні порушення (нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз).

Гематологічні порушення можуть бути пов'язані/не пов'язані з синдромом гіперчутливості (див.

Порушення з боку імунної системи).

Порушення з боку імунної системи

Дуже рідко: синдромом гіперчутливості, включаючи такі прояви як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміна формули крові, порушення функції печінки, синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, розвиток поліорганної недостатності.

Також відомо про випадки появи висипань як прояву синдрому гіперчутливості, який супроводжувався вище зазначеними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. Синдром гіперчутливості може проявлятися симптомами різного ступеня тяжкості, в т.ч. розвитком ДВЗ-синдрому та поліорганною недостатністю. Слід зауважити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипань. У випадку наявності таких симптомів, необхідно негайно оглянути хворого, та при відсутності інших причин - припинити застосування Латригілу®.

Психічні розлади

Часто: агресивність, дратівливість.

Дуже рідко: сплутаність свідомості, галюцинації, тик.

Порушення з боку нервової системи

У період монотерапії за даними клінічних досліджень:

дуже часто: головний біль.

Часто: сонливість, запаморочення, тремор, безсоння.

Нечасто: атаксія.

Рідко: ністагм.

Дуже рідко: тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, естрапірамідні реакції, хореоатетоз, підвищення частоти судомних нападів.

Відомо, що застосування ламотриджину може підсилювати вираженість симптомів паркінсонізму у пацієнтів з хворобою Паркінсона. Також відомі поодинокі випадки розвитку естрапірамідних реакцій та хореоатетозу у хворих з даною хворобою.

Невідома частота: асептичний менінгіт.

Порушення з боку органа зору

У період монотерапії за даними клінічних досліджень:

нечасто: диплопія, відчуття сітки перед очима.

Рідко: кон'юнктивіт.

Порушення з боку травного тракту

У період монотерапії за даними клінічних досліджень:

часто: нудота, блювання, діарея.

Гепатобіліарні порушення

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

Порушення функції печінки зазвичай виникає у зв'язку з реакціями гіперчутливості, проте описані поодинокі випадки виникнення без ознак гіперчутливості.

Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини

Дуже часто: шкірні висипання.

Рідко: синдром Стівенса-Джонсона, ангіоневротичний набряк.

Дуже рідко: токсичний епідермальний некроліз.

За даними клінічних досліджень (контрольованих та неконтрольованих) у дорослих, шкірні висипання спостерігалися у 10 % хворих, які приймали Латригіл[®], та 5 % хворих, які приймали плацебо. Поява шкірних висипань, що зумовила відміну Латригілу[®], спостерігалася у 2 % хворих.

Висипання, що зазвичай мають макулопульозний вигляд, відзначаються протягом перших 8 тижнів від початку лікування Латригілом[®] та зникають після відміни препарату.

(див. розділ «Особливості застосування»).

Відомі випадки, коли поява висипань супроводжувалась розвитком загрозливих станів - синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла). Хоча у більшості випадків хворі одужували після відміну Латригілу[®], у деяких хворих залишались рубці, також відомі поодинокі летальні наслідки (див. розділ «Особливості застосування»).

Збільшення ризику виникнення шкірних висипань пов'язано з:

- застосуванням ламотриджину у високих початкових дозах та порушення рекомендованої схеми збільшення доз при лікуванні Латригілом[®] (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);
- сумісним застосуванням вальпроату натрію (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Шкірний висип є частиною синдрому гіперчутливості, який проявляється різними системними розладами (див. Порушення з боку імунної системи).

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучнотканинної систем

Дуже рідко: вовчакоподібні реакції.

Загальні розлади:

часто: втомлюваність.

Біполярні розлади.

Побічні реакції, наведені нище, слід брати до уваги разом з такими для епілепсії для оцінки загального профілю безпеки застосування препарату.

Порушення з боку нервової системи

За даними клінічних досліджень біполярних розладів:

дуже часто: головний біль.

Часто: тривожне збудження, запаморочення, сонливість.

Порушення з боку травного тракту

За даними клінічних досліджень біполярних розладів:

часто: сухість у роті.

Порушення з боку шкіри та підшкірно-жирової клітковини

За даними клінічних досліджень біполярних розладів:

дуже часто: шкірні висипання.

Рідко: синдром Стівенса-Джонсона.

За даними клінічних досліджень біполярних розладів (контрольованих та неконтрольованих) шкірні висипання спостерігалися у 12 % хворих, які приймали Латригіл[®]. У контрольованих клінічних дослідженнях хворих з біполярними розладами шкірні висипання спостерігалися у 8 % хворих, які приймали Латригіл[®] та 6 % хворих, які приймали плацебо.

Порушення з боку скелетно-м'язової та сполучнотканинної систем

За даними клінічних досліджень біполярних розладів:

часто: артралгія.

Загальні розлади:

за даними клінічних досліджень біполярних розладів:

часто: біль у спині.

Передозування.**Симптоми та ознаки**

Описані випадки гострого передозування (після прийому доз, які в 10-20 разів перевищують максимальну терапевтичну дозу), що супроводжувались появою атаксії, ністагму, порушення свідомості, комою.

Лікування

У разі передозування хворого слід госпіталізувати для проведення відповідної підтримуючої терапії. Терапію необхідно направити на зменшення всмоктування (активоване вугілля, шлунковий лаваж). Гемодіаліз не використовується для лікування передозування.

У 6 добровольців з нирковою недостатністю 20 % ламотриджину було виведено протягом 4 годин за допомогою гемодіалізу (див. розділ «Фармакокінетика»).

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

Немає підтвердження вагатого підвищення ризику виникнення вроджених вад розвитку; однак, згідно з даними обмеженої кількості реєстрів, існує підвищений ризик виникнення такої вродженої вади як розщелина верхнього піднебіння. Дослідження на тваринах показали поступовий розвиток токсичності.

Призначаючи Латригіл® у період вагітності, слід застосовувати найнижчі терапевтичні дози препарату лише у випадках, коли користь від застосування переважає потенційний ризик для плода..

Латригіл® – слабкий інгібітор дигідрофолатредуктази. Теоретично існує ризик вроджених вад плода, якщо жінка приймає інгібітори фолатів у період вагітності (див. розділ «Особливості застосування»).

Фізіологічні зміни у період вагітності можуть впливати на рівень ламотриджину та/чи його терапевтичний ефект. Відомі випадки зниження рівня препарату у період вагітності з можливим ризиком неконтрольованих епілептичних нападів. Після народження рівень ламотригілу може швидко підвищуватися з ризиком виникнення дозозалежних побічних реакцій. Тому у період вагітності, а також після народження дитини, пацієнтки мають перебувати під медичним наглядом. Окрім цього, необхідно слідкувати за можливими дозозалежними побічними реакціями після народження дитини.

Період годування груддю

За попередніми даними Латригіл® проникає у грудне молоко. У невеликої кількості дітей, які знаходились на грудному годуванні, концентрація ламотриджину досягала рівня, при якому можливою є поява побічних реакцій.

У зв'язку з цим слід зважити ризик застосування препарату матері у період годування груддю.

Репродуктивність

Застосування Латригілу® у дослідженнях на тваринах не порушувало репродуктивну здатність.

Діти.

Достатня інформація щодо застосування Латригілу® для лікування дітей віком до 2 років, хворих на епілепсію, відсутня, тому застосовувати препарат цій категорії пацієнтів не рекомендується.

Латригіл® не показаний для застосування дітям з біполярним розладом (див. «Особливості застосування» та «Протипоказання»). Ефективність і безпека застосування ламотриджину для лікування пацієнтів з біполярним розладом у цієї вікової групи не вивчалось, тому рекомендації щодо режиму дозування не можуть бути надані.

Особливості застосування.**Шкірні висипання**

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином можливе виникнення побічних реакцій з боку шкіри у вигляді шкірних висипань. У більшості випадків висипання слабо виражені та довільно зникають. Однак відомі випадки виникнення тяжких шкірних реакцій, які потребували госпіталізації та відміни Латригілу®. До них відносять випадки, що потенційно загрожують життю – синдром Стівенса-Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.

У дорослих, які приймали участь у дослідженнях із застосуванням сучасних рекомендацій з дозування Латригілу®, частота виникнення тяжких шкірних висипань складає приблизно 1 на 500 випадків хворих з епілепсією; приблизно у половині цих випадків діагностовано синдром Стівенса-Джонсона (1 на 1000 випадків). Частота тяжких шкірних висипів у хворих з біполярними розладами, за даними клінічних досліджень, складає 1:1000.

У дітей ризик виникнення тяжких шкірних реакцій вища, ніж у дорослих. За даними клінічних досліджень частота випадків висипань, що вимагали госпіталізації, у дітей складає від 1:300 до 1:100 спостережень.

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково прийняті за інфекцію, тому слід виключити можливість розвитку побічних реакцій у дітей, у яких висипання та гарячка з'явилися протягом перших 8 тижнів лікування.

Загальний ризик виникнення шкірних висипань пов'язаний із застосуванням ламотриджину у високих початкових дозах та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також супутнім застосуванням вальпроату.

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих з алергією чи висипаннями при сумісному застосуванні інших протисудомних препаратів, оскільки частота виникнення помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи хворих була в 3 рази вищою.

При появі шкірних висипань хворого слід негайно обстежити (як дорослі, так і діти). У випадку відсутності будь-яких інших причин появи висипань Латригіл® необхідно відмінити. Не рекомендується повторно призначати лікування ламотриджином у випадку його відміни внаслідок появи шкірних висипань. У такому разі, вирішуючи питання щодо повторного застосування препарату, слід оцінити вірогідну користь та можливий ризик.

Відомо, що висипання можуть бути проявом синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними проявами, такими як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміна формули крові та порушення функції печінки.

Синдром гіперчутливості може проявлятися симптомами різного ступеня тяжкості, у т.ч. розвитком ДВЗ-синдрому та поліорганною недостатністю. Слід зауважити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка, лімфаденопатія) можуть розвиватися також при відсутності шкірних висипань. У випадку наявності таких симптомів необхідно негайно оглянути хворого, та при відсутності інших причин - припинити застосування Латригілу®.

Клінічне погіршення та суїцидальний ризик

При лікуванні пацієнтів з різними показаннями, включаючи епілепсію, протисудомними препаратами, повідомлялися про наявність суїцидальних намірів та поведінки. При застосуванні протисудомних препаратів, включаючи ламотриджин, було продемонстровано незначне підвищення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм підвищення цього ризику невідомий, але існують дані, які не виключають можливості підвищення цього ризику внаслідок прийому ламотриджину. Тому за пацієнтами слід спостерігати з метою виявлення в них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У випадку появи таких ознак необхідно звернутися за медичною допомогою.

Пацієнтам, які приймають Латригіл® з приводу біполярних розладів, необхідний ретельний нагляд, а також пацієнтам при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування чи під час зміни дозування. Деякі пацієнти, які мають в анамнезі суїцидальну поведінку чи думки, молоді пацієнти, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, мають підвищений ризик появи суїцидальних думок чи суїцидальних спроб, та потребують уважного нагляду під час лікування.

Необхідно враховувати можливість зміни терапевтичного режиму, що включає можливість

припинення лікування у пацієнтів при клінічному погіршенні (включи появу нових симптомів) та/чи появою суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово та не є частиною вже існуючих симптомів.

Гормональні контрацептиви

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину

За даними досліджень комбінація етинієстрадіолу 30 мкг/левоногестрелу 150 мкг підвищує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що, у свою чергу, знижує рівень ламотриджину. Вірогідно, слід збільшити (шляхом проведення титрування) підтримуючу дозу ламотриджину (в 2 рази) для отримання максимального терапевтичного ефекту.

У жінок, які не приймають препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину та приймають гормональні контрацептиви (з тижневими перервами між курсами), може відзначатись одночасне підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде значним, якщо дозу ламотриджину підвищити за день до чи протягом тижневої перерви. Тому жінкам, які починають чи закінчують прийом пероральних контрацептивів, слід постійно знаходитись під наглядом лікаря.

Інші пероральні контрацептиви та гормонзамісні препарати не вивчені, проте можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину.

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів

При вивченні взаємодії за участю 16 здорових добровольців виявлене незначне підвищення виведення левоногестрелу та зміна рівня ФСГ та ЛГ у плазмі крові у випадках, коли ламотриджин застосовували сумісно з гормональними контрацептивами (комбінація етинієстрадіол 30 мкг/левоногестрел 150 мкг). Вплив цих змін на процес овуляції невідомий. Не виключено, що у деяких хворих дане поєднання препаратів приводить до зниження ефективності гормональних контрацептивів. Тому пацієнткам слід своєчасно повідомляти про зміни в менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

Біполярні розлади

Тератогенність

Латригіл® є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик уроджених вад плода людини, якщо жінка під час вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження Латригілу® на тваринах у дозах, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

Фертильність

Застосування Латригілу® у репродуктивних дослідженнях на тваринах не порушувало фертильності. Даних про вплив Латригілу® на фертильність у людей немає.

Діти.

Лікування антидепресантами пов'язане з підвищеним ризиком зміни поведінки та суїцидальних спроб у дітей зі значними депресивними та іншими психічними розладами.

Ниркова недостатність

При одноразовому прийомі препарату пацієнтами з нирковою недостатністю у термінальній стадії концентрація ламотриджину у плазмі крові суттєво не змінювалась, однак у зв'язку з можливістю кумуляції глюкуроїдного метаболіту при прийомі препарату пацієнтами з ураженням печінки необхідно дотримуватись обережності.

Пацієнти, які приймають інші препарати, до складу яких входить ламотриджин

Латригіл® не слід застосовувати пацієнтам, які вже приймають будь-який інший препарат, що містить ламотриджин.

Вплив на розвиток дітей

Відсутні дані щодо впливу ламотриджину на ріст, статеве дозрівання, емоційний розвиток та

Епілепсія

Раптова відміна Латригілу[®], як і інших протисудомних засобів, може спровокувати підвищення частоти нападів. За винятком тих випадків, коли стан пацієнта потребує негайної відміни препарату (наприклад, при появі шкірних висипань), дозу Латригілу[®] слід знижувати поступово, протягом не менш ніж 2 тижнів.

У літературі є повідомлення щодо тяжких судомних нападів, включаючи епілептичний статус, які можуть спричинити гострий рабдоміоліз, ДВЗ-синдром та поліорганні ураження, іноді з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі на фоні лікування Латригілом[®].

Можливе також підвищення частоти судомних нападів. У разі розвитку більш ніж одного судомного нападу необхідно переглянути користь для контролю одного нападу по відношенню до ризику погіршення наступного нападу.

Також можливе погіршення міоклонічних нападів при застосуванні Латригілу[®].

За даними досліджень є припущення, що відповідь на застосування комбінованого лікування з ферментними індукторами метаболізму ламотриджину є слабшою, ніж при застосуванні комбінованого лікування з неферментними індукторами метаболізму протисудомних препаратів. Причина даної залежності є невідомою.

У дітей, які застосовують ламотриджин для лікування абсансу, ефективність лікування може спостерігатися не у всіх хворих.

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

За даними двох досліджень за участю добровольців було встановлено, що вплив ламотриджину на координацію рухів, зір та суб'єктивний седативний ефект не відрізнялися від таких при застосуванні плацебо. У клінічних дослідженнях із застосуванням ламотриджину повідомлялося про випадки розвитку запаморочення та диплопії, тому перед керуванням транспортними засобами чи роботою з потенційно небезпечними механізмами необхідно оцінити індивідуальну реакцію пацієнта на лікування препаратом.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Глюкуронілтрансфераза–фермент, що відповідає за метаболізм ламотриджину. Не існує доказів того, що застосування ламотриджину може зумовлювати виникнення клінічно значимої індукції чи пригнічення мікосомальних ферментів печінки, які приймають участь у метаболізмі препарату, а також маловірогідна взаємодія між ламотриджином та препаратами, які метаболізуються цитохромними Р450-ферментами. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, проте ефект є слабо вираженим та не має клінічного значення.

Вплив інших препаратів на глюкуронізацію ламотриджину

Таблиця 6.

Препарати, що значно ригнічують глюкуронізацію амотриджину	Препарати, що значно індують глюкуронізацію ламотриджину	Препарати, що не пригнічують та не індують глюкуронізацію ламотриджину
вальпроат	Фенітоїн Карбамазепін Фенобарбітал Примідон Рифампіцин Лопінавір/рітонавір Комбінація* етинілестрадіол/ левоноргестрел	Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонізамід Літій Бупропіон Оланзапін

*Інші пероральні контрацептиви та гормонзалежні препарати не вивчали, проте вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину (див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози»).

Взаємодія з протиепілептичними препаратами

Вальпроат, який пригнічує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину та збільшує середній період напіввиведення приблизно в 2 рази. Пацієнтам, які приймають вальпроат разом протисудомними засобами, слід призначити відповідну схему лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Деякі протисудомні препарати, такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та примідон, індують печінкові ферменти, пригнічують глюкуронізацію ламотриджину та прискорюють метаболізм ламотриджину.

Існують повідомлення щодо виникнення побічних реакцій з боку ЦНС, включаючи запаморочення, атаксію, диплопію, нечіткість зору та нудоту у пацієнтів, які приймають карбамазепін одночасно з ламотриджином. Вказані явища зазвичай минають після зниження дози карбамазепіну. Подібний ефект виявлений при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну у здорових добровольців, проте зниження дози не вивчали.

У дослідженнях на здорових дорослих добровольцях, які приймали ламотриджин 200 мг та окскарбазепін 1200 мг, виявлено, що окскарбазепін не змінює метаболізм ламотриджину, у той час як ламотриджин, у свою чергу, не змінює метаболізм окскарбазепіну. Тому пацієнтам, які застосовують комбіноване лікування з окскарбазепіном, слід призначити відповідну схему підтримуючої терапії ламотриджином без вальпроату та без індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Дослідження на здорових добровольцях виявили, що поєднане застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу та ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу протягом 10 днів не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

Згідно з даними ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосувували ламотриджин з чи без габапентину, габапентин не змінює рівень кліренсу ламотриджину. Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацином та ламотриджином вивчалася шляхом оцінки рівня концентрацій обох препаратів у плазмі крові під час плацебо-контрольованих клінічних досліджень. Згідно з цими даними, речовини не змінюють фармакокінетику один одного.

Рівноважна концентрація ламотриджину у плазмі крові не змінюється при одночасному застосуванні з прегабаліном (200 мг 3 рази на добу). Фармакокінетичної взаємодії між ламотриджином та прегабаліном немає.

Топірамат не впливає на плазмову концентрацію ламотриджину. Застосування ламотриджину на 15 % підвищує концентрацію топірамату.

За даними досліджень у хворих на епілепсію, застосування зонісаміду (200-400 мг/добу) одночасно з ламотриджином (150-500 мг/добу) протягом 35 днів не має суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

Не дивлячись на існуючі описані випадки зміни концентрації інших протисудомних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протисудомних засобів. За даними досліджень *in vitro*, ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протисудомних засобів, які застосують одночасно, та не витісняють їх із зв'язків з білками.

Взаємодія з іншими психотропними засобами

При одночасному застосуванні 100 мг/добу ламотриджину та 2 г глюконату лігію 2 рази на добу протягом 6 днів 20 пацієнтами фармакокінетика лігію не змінювалась.

Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не має статистично значимого впливу на фармакокінетику ламотриджину при дослідженні 12 пацієнтів, лише призводить до слабого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженнях на здорових дорослих добровольцях 15 мг оланзапіну зменшували AUC та знижували максимальну концентрацію ламотриджину у середньому на 24 % та 20 % відповідно. Такий виражений ефект у клінічній практиці відзначається рідко. Доза у 200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазове застосування ламотриджину перорально по 400 мг/добу не спричиняло клінічно значимого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг при проведенні досліджень на 14 здорових дорослих добровольцях. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону та ламотриджину у 12 из 14 добровольців відзначалась сонливість порівняно з 1 на 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні лише ламотриджину.

Результати експериментів *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину N-глюкуроніду мінімально впливають амітриптилін, бупропіон, хлоназепам, флуоксетин, галоперідол чи лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікосомах печінки людини було виявлено, що ламотриджин не знижує кліренс препаратів, які метаболізуються переважно за допомогою CYP 2D6. Результати експериментів *in vitro* дають можливість стверджувати, що клозапін, фенелзин, рисперидон, серталін та тразодон не можуть впливати на кліренс ламотриджину.

Взаємодія з гормональними контрацептивами

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину у жінок

При одночасному прийманні ламотриджину у комбінації з етинілестрадіолом 30 мкг/левоноргестрелом 150 мкг, у хворих відзначалося підвищення виведення ламотриджину

приблизно в 2 рази, що, у свою чергу, спричинило зменшення AUC та зниження максимальної концентрації ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. Концентрація ламотриджину у плазмі крові поступово зростала протягом тижневої перерви, підвищувалась в 2 рази до кінця цієї перерви порівняно з сумісним застосуванням препаратів.

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів

Постійна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, що є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептива. Відзначалося постійне незначне підвищення виведення левоноргестрелу, що, у свою чергу, зумовлювало зменшення AUC та зниження максимальної концентрації левоноргестрела в середньому на 19 % та 12 % відповідно. Вимірювання сировоткового рівня ФГ, ЛГ та естрадіолу протягом дослідження показало у деяких випадках пригнічення гормональної активності яєчників, хоча результати вимірювання рівня прогестерону у сировотці крові показали відсутність будь-яких гормональних симптомів овуляції у всіх 16 жінок. Вплив зміни рівня сировоткових ФГ та ЛГ та незначне підвищення виведення левоноргестрелу на активність яєчкової овуляції невідомий. Дослідження впливу ламотриджину в добовій дозі 300 мг та інших гормональних контрацептивів не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

У хворих, які приймали ламотриджин сумісно з рифампіцином, підвищувався рівень виведення та зменшувався період напіврозпаду ламотриджину внаслідок індукування печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. У пацієнтів, які приймали комбіновану терапію рифампіцином, необхідно застосовувати схему лікування, рекомендовану для лікування ламотриджином та відповідними індукторами глюкуронізації.

За даними досліджень на здорових добровольцях, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижують плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Для лікування пацієнтів, що вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід притримуватись схеми лікування, рекомендованої при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та блокує надлишкове вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє важливу роль у розвитку епілептичного нападу). Ці ефекти зумовлюють антисудомну дію ламотриджину.

На противагу, механізм терапевтичного ефекту ламотриджину при лікуванні біполярних розладів – не вивчений, хоча взаємодія з потенціалзалежними натрієвими каналами, напевно, є важливою.

При випробуваннях, проведених з метою оцінки дії ламотриджину на центральну нервову систему, результати, отримані після застосування ламотриджину у дозі 240 мг здоровим добровольцям, не відрізнялися від плацебо. У той час як застосування 1000 мг фенітоїну та 10 мг діазепаму – значно впливали на координацію рухів очних яблук, підвищували коливання тіла та викликали відчутний седативний ефект.

За іншими дослідженнями, разова пероральна доза 600 мг карбамазепіну значно впливала на координацію рухів очних яблук, також підвищували коливання тіла та прискорювали серцевий ритм. У той час як результати, отримані після застосування ламотриджину в дозі 150 мг та 300 мг, не відрізнялися від плацебо.

Клінічна ефективність та безпека застосування препарату у пацієнтів з синдромом Леннокса-Гасто

Відсутні дані монотерапії нападів у хворих із синдромом Леннокса-Гасто.

Клінічна ефективність та безпека застосування препарату для профілактики манії у пацієнтів з біполярними розладами

Час до появи першого епізоду депресії та час появи першого нападу манії/гіпоманії у хворих, які приймали ламотриджин, є значно довшим, ніж у хворих, які приймали плацебо. Проте різниця у часі не є статистично достовірною.

Ефективність комбінованого лікування ламотригілом для стабілізації маній не вивчалася належним чином.

Фармакокінетика.

Абсорбція

Ламотриджин швидко та повністю абсорбується у шлунково-кишковому тракті. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години після перорального прийому. Час максимальної концентрації трохи подовжується після прийому їжі, проте абсорбція залишається незмінною.

Розподіл

Ступінь зв'язування з білками плазми – 55 %.

Метаболізм

Ламотриджин підлягає інтенсивному метаболізму за допомогою ферменту глюкуронілтрансферази, може деякою мірою посилювати свій власний метаболізм залежно від дози. Однак немає доказів того, що ламотриджин впливає на фармакокінетику інших протисудомних засобів, які піддаються метаболізму за допомогою системи цитохрому P₄₅₀.

Елімінація

У здорових суб'єктів кліренс ламотриджину становить у середньому 30 мл/хв. Ламотриджин метаболізується до глюкоронідів, які виводяться з сечею. Менше 10 % активної речовини виводиться з сечею у незміненому вигляді. Лише 2 % виводиться з фекаліями. Кліренс та період напіввидення залежать від дози. Період напіввидення у здорових суб'єктів становить у середньому 33 години (від 14 до 103 годин). У хворих на синдром Гілберта кліренс ламотриджину був на 32 % знижений порівняно зі звичайним.

Період напіввидення ламотриджину значно залежить від супутнього застосування медикаментів. Період напіввидення знижується у середньому до 14 годин при сумісному застосуванні з індукторами глюкуронізації, в т.ч. карбамазепін, фенітоїн; та підвищується до 70 годин при сумісному застосуванні вальпроату натрію.

Ламотриджин має лінійний фармакокінетичний профіль при вживанні у дозах до 450 мг, тобто найвищої з випробуваних разових доз.

Кліренс ламотриджину, розрахований за масою тіла, вищий у дітей (найвищі значення у дітей до 5 років), ніж у дорослих. Період напіврозпаду у дітей зазвичай менший, ніж у дорослих, у середньому – 7 годин при сумісному застосуванні з індукторами глюкуронізації, в т.ч. карбамазепін, фенітоїн та 45-50 годин при сумісному застосуванні вальпроату натрію.

Пацієнти літнього віку

Фармакокінетичний аналіз, проведений на молодих хворих на епілепсію та хворих літнього віку, довів відсутність клінічно значимих відмінностей. Після прийому преорально разової дози кліренс у середньому знизився на 12 % з 35 мл/хв у віці 20 років та 31 мл/хв у віці 70 років. Зниження після 48 тижнів лікування на 10 % від 41 до 37 мл/хв у молодших хворих та хворих літнього віку відповідно. Також було проведене дослідження фармакокінетики ламотриджину у 12 здорових суб'єктів літнього віку, які приймали разову дозу 150 мг. У даної групи досліджуваних кліренс (0,39 мл/хв) у середньому знаходився на межі середніх показників (0,31–0,65 мл/хв/кг), отриманих у 9 дослідженнях у пацієнтів працездатного віку, які отримували дози 30-450 мг.

Ниркова недостатність

Для цієї групи пацієнтів початкові дози ламотриджину слід розраховувати залежно від сумісного застосування інших медикаментів, зменшення підтримуючої дози має бути достатнім для ефективного лікування хворих зі значним порушенням ниркової функції.

Печінкова недостатність

Початкова, підтримуюча доза та підвищення дози повинні бути знижені у хворих із помірним та

ЗАТВЕРДЖЕНО Сторінка 19 з 19. Видаєник: Державний експертний центр МОЗ України
гострим порушенням печінкової функції.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості: білого або майже білого кольору, круглі пласкі таблетки з фаскою та відтиском «25», «50», «100» з одного боку.

Термін придатності. 5 років.

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

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

«СТАДА Арцнайміттель АГ».

Місцезнаходження.

Стадаштрассе 2-18, D-61118 Бад Фільбель, Німеччина.