

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛАМОТРИДЖИН ПЛІВА

Склад лікарського засобу:

діюча речовина: 1 таблетка містить ламотриджину 25 мг, або 50 мг, або 100 мг;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят, повідон К30, магнію стеарат.

Лікарська форма. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X09.

Клінічні характеристики.***Показання.******Дорослі та підлітки:***

– монотерапія при епілепсії (первинні, парціальні та генералізовані напади, включаючи вторинні тоніко-клонічні напади);

– додаткова терапія епілепсії (первинні, парціальні та генералізовані напади, включаючи вторинні тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто).

Протипоказання. Підвищена чутливість до ламотриджину або інших складових препарату.

Спосіб застосування та дози. Таблетки ламотриджину ковтають цілими, запиваючи невеликою кількістю рідини.

Після досягнення протиепілептичного ефекту при комбінованій терапії протисудомні лікарські засоби, що застосовувались разом з ламотриджином, можна відмінити і продовжувати лікування ламотриджином у якості монотерапії.

1. Епілепсія***Дорослі та підлітки від 12 років******Монотерапія (див. табл. 1).***

Початкова доза ламотриджину дорівнює 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів; потім, протягом наступних двох тижнів – 50 мг 1 раз на добу; в подальшому дозу збільшують до максимальної на 50 - 100 мг протягом 1 - 2 тижнів до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза становить 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів, для досягнення необхідної терапевтичної відповіді, може знадобитися доза 500 мг ламотриджину на добу.

Як засіб додаткової терапії до інших протиепілептичних препаратів (див. табл. 1)***Пацієнти, які приймають вальпроат разом або без інших протиепілептичних препаратів.***

Початкова доза дорівнює 25 мг через добу протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг на добу щодня протягом 2 тижнів. Потім дозу можна збільшувати максимально на 25 - 50 мг кожні 1 - 2 тижні, до досягнення терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза дорівнює 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми. Для деяких пацієнтів для досягнення необхідного терапевтичного ефекту доза повинна дорівнювати 500 мг на добу.

Пацієнти, які приймають інші протиепілептичні препарати або інші активні субстанції, що індукують метаболізм ламотриджину з або без подібних препаратів, за винятком вальпроату.

Початкова доза дорівнює 50 мг на добу протягом 2 тижнів, потім 100 мг на добу, розподілена на 2 дози, протягом 2 тижнів. Потім дозу можна збільшувати максимально на 100 мг кожні 1 - 2 тижні, до досягнення терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза дорівнює 200 - 400 мг на добу, яку ділять на два прийоми. Для деяких пацієнтів для досягнення необхідного терапевтичного ефекту добова доза повинна дорівнювати 500 - 700 мг.

Пацієнти, які приймають окскарбазепін без інших активних субстанцій, що впливають на

метаболізм ламотриджину.

Початкова доза дорівнює 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу щодня протягом 2 тижнів. Потім дозу можна збільшувати максимально на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні, до досягнення терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза дорівнює 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми.

Таблиця 1

Рекомендоване підвищення дози ламотриджину для лікування епілепсії у дорослих та підлітків від 12 років (загальна добова доза в мг на добу):

| Режим лікування | Тижні 1 + 2 | Тижні 3 + 4 | Підтримуюча доза |
|--|----------------------------|------------------------------|--|
| Монотерапія | 25 мг (1 раз на добу) | 50 мг (1 раз на добу) | 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми; для досягнення терапевтичного ефекту добова доза може бути збільшена максимально на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні |
| Додаткове лікування з вальпроатом разом або без інших протиепілептичних препаратів | 12,5 мг (25 мг через добу) | 25 мг (1 раз на добу) | 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми; для досягнення терапевтичного ефекту добова доза може бути збільшена максимально на 25 - 50 мг кожні 1 - 2 тижні |
| Додаткове лікування з ензиміндукуючими протиепілептичними* препаратами разом або без інших протиепілептичних препаратів (за винятком вальпроату) | 50 мг (1 раз на добу) | 100 мг (розділені на 2 дози) | 200 - 400 мг на добу в 2 прийоми; для досягнення терапевтичного ефекту добова доза може бути збільшена максимально на 100 мг кожні 1 - 2 тижні |
| Додаткове лікування разом з окскарбазепіном без інших ензиміндукуючих або інгібуючих препаратів | 25 мг (1 раз на добу) | 50 мг (1 раз на добу) | 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми; для досягнення терапевтичного ефекту добова доза може бути збільшена максимально на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні |
| * - наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон або інші індуктори ферментів | | | |

Для пацієнтів, котрі приймають протисудомні препарати, взаємодія яких з ламотриджином невідома, слід призначати таку ж схему збільшення доз, як і для пацієнтів, котрі приймають ламотриджин з вальпроатом натрію.

Спеціальні групи пацієнтів

Діти до 12 років

Клінічних даних щодо безпеки та ефективності застосування у дітей до 12 років немає.

Хворі літнього віку (старше 65 років)

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

При лікуванні пацієнтів з ураженням печінки.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Початкову дозу, збільшення і максимальну дозу слід зменшити на 50% для пацієнтів з помірним ступенем (стадією В за класифікацією Чайлд-Пью) та на 75% – для пацієнтів з тяжким ступенем (стадією С за класифікацією Чайлд-Пью) печінкової недостатності. При підвищенні та підтримуванні дози слід враховувати терапевтичний ефект.

Ниркова недостатність

При застосуванні у хворих з нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності.

Побічні реакції.

Побічні реакції представлені для кожного захворювання окремо; для оцінки побічних ефектів препарату варто взяти до уваги обидві групи.

Побічні ефекти класифіковані на категорії залежно від частоти їхнього виникнення: дуже часті (> 1/10), часті (> 1/100, <1/10), не часті (> 1/1 000, < 1/100), поодинокі (> 1/10 000, < 1/1 000), дуже поодинокі (< 1/10 000).

Епілепсія. Нижчеперелічені дані отримані в ході клінічних досліджень.

З боку шкірних покривів: монотерапія: дуже часто – шкірні висипання; *комбінована терапія:* дуже часто – висипання, рідко – синдром Стівенса-Джонсона; у поодиноких випадках – токсичний епідермальний некроліз.

Поява висипання, ймовірно, тісно пов'язана з високими дозами, надмірно швидкими темпами підвищення доз і з одночасним прийомом вальпроату.

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

З боку імунної системи: дуже рідко – синдром підвищеної чутливості (висока температура, лімфаденопатія, набряк обличчя, порушення з боку печінки та крові, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВК) з розвитком множинної недостатності).

Шкірні висипання є складовою синдрому підвищеної чутливості, перебіг яких різний за ступенем тяжкості, іноді з розвитком ДВК з множинною недостатністю органів. Важливо пам'ятати, що ранні прояви підвищеної чутливості (наприклад підвищена температура тіла, лімфаденопатія) можуть виникати і без висипань. При цих симптомах необхідно хворого повторно обстежити і припинити лікування ламотриджином, якщо розвиток симптомів не можна пояснити іншою причиною.

Психічні розлади: часто – дратівливість; не часто – агресивність, дуже рідко – галюцинації, затьмарення свідомості.

З боку центральної нервової системи: монотерапія: дуже часто – головний біль, часто – сонливість, безсоння, запаморочення, тремор, не часто – атаксія; *комбінована терапія:* дуже часто – головний біль, запаморочення, часто - ністагм, тремор, атаксія, сонливість, безсоння, дуже рідко – підвищена збудливість, втрата рівноваги, порушення рухової активності, погіршення перебігу хвороби Паркінсона, екстрапірамідні симптоми, хореоатетоз, зростання частоти судомних нападів.

Ламотриджин погіршує перебіг хвороби Паркінсона, рідко виникають екстрапірамідні симптоми і хореоатетоз без хвороби Паркінсона.

З боку органів зору: дуже часто – диплопія, зниження гостроти зору, рідко – кон'юнктивіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: монотерапія: часто – нудота; *комбінована терапія:* часто – нудота, блювання.

З боку печінки і жовчовивідних шляхів: дуже рідко – підвищення рівня показників функції печінки, печінкова недостатність. Розлади функції печінки, як правило, є складовою синдрому підвищеної чутливості, однак не завжди супроводжуються іншими симптомами підвищеної чутливості.

З боку опорно-рухового апарату: дуже рідко – симптоми системного червоного вовчака.

Загальні, дозозалежні: часто – підвищена втома.

Передозування. *Симптоми:* при одноразовому прийомі ламотриджину в дозах, які в 10 - 20 разів перевищують максимальні терапевтичні, спостерігалися ністагм, атаксія, порушення свідомості і кома.

Лікування: за необхідності госпіталізація, промивання шлунка і застосування активованого вугілля, проведення відповідної симптоматичної терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Застосування препарату можливо лише тоді, коли очікувана користь для матері перевищує потенційний ризик для плода.

Метаболічні зміни під час вагітності можуть вплинути на рівень ламотриджину та/або терапевтичний ефект. Було зафіксовано зниження рівня ламотриджину під час вагітності. Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази. Тому призначення фолієвої кислоти під час вагітності може бути корисним.

Ламотриджин потрапляє в грудне молоко і концентрація в сироватці крові у дитини може бути такою, як і діапазон ефективних концентрацій у матері. Тому годування груддю під час лікування препаратом слід припинити.

Діти

Клінічні дані щодо безпеки та ефективності застосування у дітей до 12 років відсутні.

Оскільки перші ознаки шкірних висипань у дітей можуть бути помилково прийняті за інфекцію, слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій у дітей, у яких з'являються висипання та гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

Особливості застосування.

Препарат з обережністю призначають хворим з нирковою недостатністю.

При відміні сумісних протисудомних препаратів і продовженні лікування ламотриджином як монотерапії або при призначенні інших протисудомних засобів на фоні лікування ламотриджином, необхідно враховувати їх вплив на фармакокінетику ламотриджину. Не слід перевищувати рекомендовані дози і змінювати схему збільшення доз ламотриджину через ризик виникнення шкірних реакцій. Шкірні висипання зазвичай відзначається протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином і в більшості випадків його прояви незначні. Збільшення ризику виникнення шкірних висипань пов'язано із застосуванням ламотриджину у високих початкових дозах і порушенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також із сумісним застосуванням вальпроату натрію, який збільшує період напіввиведення ламотриджину майже в 2 рази. За наявності шкірних висипань слід негайно оглянути пацієнта і відмінити прийом ламотриджину, якщо немає підтвердження, що шкірні висипання не пов'язані із застосуванням препарату. Шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який проявляється різними загальними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни в аналізі крові і порушення функції печінки. Ступінь тяжкості синдрому гіперчутливості може бути різним; у поодиноких випадках відзначається дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові і поліорганна недостатність. Ранні ознаки гіперчутливості (наприклад гарячка, лімфаденопатія) можуть з'явитися навіть за відсутності шкірних висипань. В таких випадках пацієнта слід негайно оглянути і відмінити прийом ламотриджину, якщо не встановлено іншої причини прояву цих ознак.

Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, і тому при довготривалій терапії він може впливати на метаболізм фолатів. У деяких випадках тяжкі судомні напади, включаючи епілептичний статус, призводять до розвитку рабдоміолізу, поліорганної дисфункції, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, іноді з летальним кінцем.

Подібні стани відзначаються і на фоні терапії ламотриджином.

Жінки, які перорально приймають гормональні контрацептиви на фоні терапії ламотриджином, повинні перебувати під наглядом лікаря щодо змін менструального циклу.

Ламотриджин показаний для запобігання випадкам емоційних порушень у хворих з біполярним розладом, переважно шляхом запобігання виникнення депресивних станів.

Через можливі перехресні реакції при застосуванні препарату необхідно дотримуватися особливої обережності пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до карбамазепіну та фенітоїну.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими

механізмами. Індивідуальна реакція на препарат може змінити здатність реагування на зовнішні подразники, тобто зниження здатності до активної участі в дорожньому русі, керуванні машинами та іншими механізмами. Це особливо стосується початку лікування, зміни дозування, переходу на інші ліки або вживання алкоголю під час лікування. Лікування ламотриджином вимагає регулярного лікарського спостереження.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші форми взаємодії.

Протисудомні засоби, що індукують печінкові ферменти (у тому числі фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), прискорюють метаболізм ламотриджину. Вальпроат натрію сповільнює метаболізм ламотриджину, бо конкурентно метаболізується печінковими ферментами.

У підлітків старше 12 років при прийомі ламотриджину разом з препаратами, які є індукторами ферментів печінки, такими як карбамазепін і фенітоїн, період напіввиведення ламотриджину становить приблизно 7 год, при застосуванні з вальпроатом натрію він зростає приблизно до 40 - 50 год.

У дорослих період напіввиведення ламотриджину зменшується приблизно до 14 год при одночасному прийомі ламотриджину і препаратів, що індукують печінкові ферменти, наприклад карбамазепіну і фенітоїну; при застосуванні разом з вальпроатом натрію цей показник зростає приблизно до 70 год.

Ламотриджин не впливає на концентрації у плазмі етинілестрадіолу і левоноргестрелу при сумісному прийомі гормональних контрацептивів.

Існують повідомлення про запаморочення, атаксію, диплопію, порушення різкості зору і нудоту у пацієнтів, які приймають карбамазепін, після лікування ламотриджином. Ці ефекти звичайно зникають при зниженні дози карбамазепіну.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ламотриджин – протиепілептичний засіб. Знижує патологічну активність нейронів без пригнічення їх функції. Стабілізує нейрональні мембрани завдяки впливу на Na⁺ канали, блокує надмірний викид збуджуючих амінокислот (глутамату), не знижуючи його нормального вивільнення.

Фармакокінетика. Після перорального застосування ламотриджин швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі крові досягається через 2 - 3 год. Ламотриджин має лінійний фармакокінетичний профіль при застосуванні в дозах до 450 мг, тобто найвищої з випробуваних разових доз. Після вживання їжі час досягнення максимальної концентрації зростає, але абсорбція залишається незмінною.

Ступінь зв'язування ламотриджину з білками плазми – приблизно 55%. Об'єм розподілу становить 0,9 - 1,2 л/кг.

Основним метаболітом є N-глюкоронід, що становить 65% відповідної дози і виводиться із сечею. В метаболізмі ламотриджину до його основних метаболітів бере участь фермент УДФ-глюкуронілтрансфераза. Певною мірою препарат індукує свій власний метаболізм, що призводить до зменшення періоду напіввиведення на 25% в умовах рівноважної концентрації після прийому дози 150 мг два рази на добу.

Немає доказів того, що ламотриджин впливає на фармакокінетику інших протисудомних засобів, які піддаються метаболізму за допомогою системи цитохрому P₄₅₀. У дорослих кліренс ламотриджину становить у середньому 39 ± 14 мл/хв. Період напіввиведення ламотриджину становить у середньому 24 - 35 год та залежить від супутнього застосування лікарських засобів. Ламотриджин метаболізується до глюкуронідів, які виводяться з сечею. Менше 10% активної речовини виводиться з сечею у незміненому вигляді. Приблизно 2% виводиться з фекаліями. У дослідженні хворих з синдромом Гілберта середній кліренс – менше на 32%.

На період напіввиведення препарату значно впливає прийом інших протисудомних засобів.

При одночасному прийомі з препаратами, що індукують ферменти, такими як карбамазепін та фенітоїн, період напіввиведення ламотриджину зменшується майже до 14 год, а при прийомі засобів, що пригнічують ферменти, наприклад вальпроату, період напіввиведення зростає до 70 год.

Літній вік

За даними фармакокінетичного аналізу кліренси ламотриджину у молодих і літніх хворих на епілепсію

не відрізнялися один від одного за ступенем з клінічно значуще. Після одноразового прийому препарату середній кліренс, характерний для 20-річних, у 70-річних знизився з 35 мл/хв до 31 мл/хв, тобто на 12%. Після 48-тижневого лікування зниження становило 10% (знизився з 41 мл/хв до 37 мл/хв). У групі з 12 здорових добровольців літнього віку вивчали фармакокінетику одноразової дози ламотриджину в 150 мг. У 9 клінічних дослідженнях середній кліренс літніх пацієнтів, що досліджувалися (0,39 мл/хв/кг) відповідав середньому кліренсові у молодих, які прийняли одноразову 30 - 450 мг дозу препарату (0,31 - 0,65 мл/хв/кг).

Печінкова недостатність

Дослідження фармакокінетики одноразової дози провели серед 24 хворих з різним ступенем печінкової недостатності і 12 здорових добровольців. При легкому ступені недостатності (А за Чайлд-Паг) середній кліренс становить 0,31 мл/хв/кг, при середньому ступені тяжкості (Б за Чайлд-Паг) – 0,24 мл/хв/кг, при тяжкому ступені тяжкості (С з Чайлд-Паг) – 0,10 мл/хв/кг і 0,34 мл/хв/кг у здорових добровольців.

Фармацевтичні характеристики:

основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, плоскі, рівні з обох боків, зі скошеними краями таблетки.

Несумісність. Не виявлена

Термін придатності. 2 роки.

Умови зберігання. Зберігати в недоступному для дітей та сухому місці при кімнатній температурі 15 - 25°C.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробники. ТОВ “ПЛІВА Хорватія”.

“Блуфарма, Індустрія Фармацевтика С.А.”

Місцезнаходження. 10000, Загреб, вул. Гр. Вуковара, 49, Хорватія.

3041-801, Коїмбра, Сімо де Фала, S. Мартінго до Біспо, Португалія.