

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
Ламетон
(Lameton)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: lamotrigine; 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-триазин-3,5-діамін;

основні фізико-хімічні властивості: круглі, плоскі таблетки зі скошеними краями, білого або майже білого кольору;

склад: 1 таблетка містить 25 мг, 50 мг, 100 мг або 200 мг ламотриджину;

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон К30, магнію стеарат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ламотриджин – протисудомний засіб, механізм дії якого пов'язаний з блокуванням потенціалозалежних натрієвих каналів пресинаптичної мембрани. Це спричиняє до зменшення виділення в синаптичну щілину медіаторів, в першу чергу, – глутамату – амінокислоти, що відіграє важливу роль у формуванні епілептичного нападу.

Фармакокінетика. Після прийому внутрішньо препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі досягається через 2 - 3 год. Час досягнення максимальних концентрацій препарату в плазмі незначно подовжується після прийому їжі, але ступінь абсорбції при цьому не змінюється. Зв'язування з білками крові – 55%. Об'єм розподілу становить приблизно 0,9 - 1,2 л/кг.

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкуронід. У середньому період напіввиведення у дорослих становить 29 год. Фармакокінетика – лінійна.

Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів та частково в незміненому вигляді, переважно з сечою. У дітей період напіввиведення менше, ніж у дорослих. При дослідженні суб'єктів із синдромом Джилберта (дефіцит глюкуронілтрансферази) було показано, що в середньому кліренс знижується на 32% порівняно з контрольною групою. Період напіввиведення знижується приблизно до 14 год при прийомі ензим-індукуючих препаратів, таких як карбамазепін або фенітоїн; період напіввиведення зростає в середньому до 70 годин при одночасному прийомі вальпроату.

Показання для застосування.

Епілепсія:

- *дорослі та підлітки 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.

- *діти від 2 до 12 років:* додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто.

Біполярні розлади (дорослі 18 років і старше).

Запобігання випадкам емоційних порушень у хворих з біполярними розладами, переважно шляхом запобігання виникненню депресивних станів.

Спосіб застосування та дози.

I. Епілепсія.

Дорослі та підлітки старше 12 років.

Монотерапія (див. таблицю 1).

Початкова доза Ламетона дорівнює 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів; протягом наступних двох тижнів – 50 мг 1 раз на добу; в подальшому дозу збільшують на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза становить 100 - 200 мг на добу в 1 або 2 прийоми. Деяким пацієнтам для досягнення необхідної терапевтичної відповіді може знадобитись підвищення дози до 500 мг ламотриджину на добу.

Як засіб додаткової терапії до інших протиепілептичних препаратів (див. таблицю 1)

Пацієнти, які приймають вальпроат разом або без інших протиепілептичних препаратів.

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

Пацієнти, які приймають ензим-індукуючі протиепілептичні препарати, що впливають на метаболізм ламотриджину, з або без інших протиепілептичних препаратів, за винятком вальпроату.

Початкова доза дорівнює 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, наступні 2 тижні - 100 мг на добу, розділені на 2 прийоми. Згодом дозу збільшують на 100 мг кожні 1 - 2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза дорівнює 200 - 400 мг на добу, яку ділять на два прийоми. Для деяких пацієнтів для досягнення необхідного терапевтичного ефекту доза повинна дорівнювати 500 - 700 мг Ламетону на добу.

Пацієнти, які приймають окскарбазепін без ензим-індукуючих протиепілептичних препаратів, які впливають на метаболізм ламотриджину.

Початкова доза Ламетону дорівнює 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу наступні 2 тижні. Згодом дозу збільшують на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Зазвичай підтримуюча доза дорівнює 100 - 200 мг на добу за 1 або 2 прийоми.

Таблиця 1.

Рекомендована схема лікування епілепсії у дорослих та підлітків від 12 років

Режим лікування	Тижні 1 + 2	Тижні 3 + 4	Підтримуюча доза
Монотерапія	25 мг на добу (1 раз на день)	50 мг на добу (1 раз на день)	100 - 200 мг на добу (1 раз на день або розділені на 2 дози); досягається поступовим підвищенням дози на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні
Додаткове лікування з вальпроатом разом або без інших протиепілептичних препаратів	12,5 мг на добу (25 мг через день)	25 мг на добу (1 раз на день)	100 - 200 мг на добу (1 раз на день або розділені на 2 дози); досягається поступовим підвищенням дози на 25 - 50 мг кожні 1 - 2 тижні
Додаткове лікування з ензим-індукуючими протиепілептичними* препаратами разом або без інших протиепілептичних препаратів (за винятком вальпроату)	50 мг на добу (1 раз на день)	100 мг на добу (розділені на 2 дози)	200 - 400 мг на добу (розділені на 2 дози); досягається поступовим підвищенням дози на 100 мг кожні 1 - 2 тижні
Додаткове лікування	25 мг на добу	50 мг на добу	100 - 200 мг на добу

разом з окскарбазепіном без інших ензим- індукуючих або інгібуючих препаратів	(1 раз на день)	(1 раз на день)	(1 раз на день або розділені на 2 дози); досягається поступовим підвищенням дози на 50 - 100 мг кожні 1 - 2 тижні
* Фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон або інші індуктори ферментів			

Пацієнтам, які приймають протиепілептичні препарати, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджиним не відома, рекомендується така ж схема збільшення доз, як і для пацієнтів, які приймають ламотриджин з вальпроатом. Згодом доза повинна бути збільшена до досягнення оптимального терапевтичного ефекту.

Діти від 2 до 12 років.

Дітям, у яких епілепсія виявлена вперше, починати лікування з монотерапії Ламетоном не рекомендується. Лікування починається з додаткової терапії і після досягнення контролю за нападами допоміжні препарати можна відмінити і продовжити лікування Ламетоном.

Як засіб додаткової терапії до інших протиепілептичних препаратів (див. таблицю 2)

Діти, які приймають вальпроат з або без інших протиепілептичних препаратів.

Початкова доза Ламетону дорівнює 0,15 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом протягом 2 тижнів; потім протягом наступних 2 тижнів – 0,3 мг/кг маси тіла на добу за 1 прийом; у подальшому дозу збільшують максимально на 0,3 мг/кг маси тіла кожні 1 - 2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Підтримуюча доза становить 1 - 5 мг/кг маси тіла за 1 або 2 прийоми. Максимальна доза – 200 мг ламотриджину на добу.

Діти, які приймають ензим-індукуючі протиепілептичні препарати, що впливають на метаболізм ламотриджину, з або без інших протиепілептичних препаратів, за винятком вальпроату.

Початкова доза ламотриджину дорівнює 0,6 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми протягом 2 тижнів; потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 тижнів. Згодом дозу необхідно збільшують максимально на 1,2 мг/кг маси тіла кожні 1 - 2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Підтримуюча доза становить 5 - 15 мг/кг маси тіла на добу за 2 прийоми. Максимальна доза – 400 мг ламотриджину на добу.

Таблиця 2.

Рекомендована схема лікування епілепсії у дітей від 2 до 12 років при комбінованій терапії

Режим лікування	Тижні 1 + 2	Тижні 3 + 4	Підтримуюча доза
Лікування з вальпроатом разом або без інших протиепілептичних препаратів	0,15 мг/кг** на добу (1 раз на день)	0,3 мг/кг на добу (1 раз на день)	1-5 мг/кг на добу (1 раз на день або розділені на 2 прийоми); досягається поступовим підвищенням дози на 0,3 мг/кг кожні 1 - 2 тижні; максимальна доза – 200 мг на добу
Додаткове лікування з ензиміндукуючими протиепілептичними* препаратами разом або без інших протиепілептичних препаратів (за винятком вальпроату)	0,6 мг/кг (за 2 прийоми)	1,2 мг/кг (за 2 прийоми)	5 - 15 мг/кг на добу (розділені на 2 прийоми); досягається поступовим підвищенням дози на 1,2 мг/кг кожні 1 - 2 тижні; максимальна доза – 400 мг на добу

* Фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон або інші індуктори ферментів.

**Якщо розрахована добова доза становить 1 - 2 мг, дозволяється прийом 2 мг ламотриджину через день протягом 2 перших тижнів; якщо розрахована доза менше 1 мг, приймати ламотриджин не рекомендується.

Дітям, котрі приймають протиепілептичні препарати, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином не відома, рекомендується така ж схема збільшення доз, як і для тих, хто приймає ламотриджин з вальпроатом.

Ламетон не рекомендується для лікування дітей віком до 2 років.

II. Біполярні розлади.

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

Для запобігання рецидиву виникнення депресивного стану слід дотримуватись наведеного нижче перехідного режиму застосування. Цей режим включає підвищення дози ламотриджину до досягнення підтримуючої стабілізуючої дози протягом 6 тижнів, після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності.

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

Дорослі (від 18 років)

Пацієнти, які одержують додаткову терапію з інгібіторами ферментів, наприклад, вальпроатом.

Початкова доза дорівнює 25 мг через день протягом 2 тижнів; потім – по 25 мг на добу щодня протягом наступних 2 тижнів. Згодом доза повинна бути збільшена до 50 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) на 5-й тиждень. З 6-го тижня, зазвичай, оптимальна підтримуюча доза становить 100 мг на добу (за 1 або 2 прийоми). Однак, доза може бути збільшена до максимальної – 200 мг на добу, залежно від клінічного ефекту.

Пацієнти, які отримують додаткове лікування ензим-індукуючими протиепілептичними препаратами з або без інших протиепілептичних препаратів (за винятком вальпроату).

Початкова доза дорівнює 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів; потім – по 100 мг на добу (розділені на 2 прийоми) протягом наступних 2 тижнів. На 5-й тиждень доза повинна бути збільшена до 200 мг на добу (за 2 прийоми). На 6-й тиждень лікування доза дорівнює 300 мг на добу (за 2 прийоми). При необхідності підтримуюча доза може бути збільшена до 400 мг на добу (за 2 прийоми) з 7-го тижня лікування.

Пацієнти, які отримують монотерапію ламотриджином, або додаткову терапію препаратами, що незначно впливають на метаболізм ламотриджину (наприклад, літій, бупропіон, окскарбазепін).

Початкова доза дорівнює 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів; потім – по 50 мг на добу (за 1 або 2 прийоми) протягом наступних 2 тижнів. Доза повинна бути збільшена до 100 мг на добу на 5-й тиждень лікування. З 6-го тижня, зазвичай, оптимальна підтримуюча доза становить 200 мг на добу (за 1 або 2 прийоми).

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

Після досягнення оптимальної підтримуючої дози ламотриджину інші психотропні препарати можуть бути відмінені.

- З наступною відміною інгібіторів ферментів, наприклад, вальпроату: оптимальна підтримуюча доза ламотриджину повинна бути поступово подвоєна (підвищення не повинно перевищувати 100 мг/тиждень) і зберігатись на цьому рівні після відміни вальпроату.

- З наступною відміною препаратів, індукуючих печінкові ферменти (наприклад, фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону) залежно від дози: доза ламотриджину повинна бути поступово зменшена протягом 3 тижнів після відміни препаратів, що індукують ферменти.

- З наступною відміною інших психотропних або протиепілептичних засобів, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома (наприклад, літій, бупропіон, окскарбазепін): повинна зберігатись оптимальна підтримуюча доза.

Різка відміна ламотриджину може спровокувати напади депресії. Якщо це не пов'язано з питаннями безпеки (наприклад, поява висипань), то відміну препарату необхідно здійснювати поступово шляхом зниження його дози протягом двох тижнів.

У випадку будь-якої зміни режиму лікування (наприклад, введення або відміна інших протиепілептичних препаратів), необхідно враховувати можливість фармакокінетичних взаємодій. У деяких пацієнтів ламотриджин може збільшувати частоту нападів.

Діти (молодше 18 років)

Ефективність та безпека застосування ламотриджину у пацієнтів з біполярним розладом у цій віковій групі не вивчалась.

Загальні рекомендації

Якщо розрахована доза ламотриджину (наприклад, при лікуванні дітей, хворих на епілепсію, або для пацієнтів з печінковою недостатністю) не дорівнює кратному числу цілих таблеток, то доза, що приймається, повинна дорівнювати меншій кількості цілих таблеток.

Для досягнення підтримуючої дози необхідно здійснювати моніторинг маси тіла. При її зміні необхідне коригування дози.

Для зведення до мінімуму ризику виникнення висипань, не можна перевищувати початкову дозу і темп наступного підвищення дози.

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.

Печінкова недостатність

Початкова доза, збільшення дози та підтримуюча доза повинні бути зменшені загалом на 50% у пацієнтів з помірною та на 75% – з тяжкою печінковою недостатністю. Збільшення дози та підтримуюча доза коригуються згідно з клінічним ефектом.

Ниркова недостатність

Слід дотримуватись обережності при застосуванні ламотриджину у хворих з нирковою недостатністю.

Побічна дія.

З боку шкіри: висипання; дуже рідко – синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермальний некроліз. Загальний ризик виникнення шкірних висипань пов'язаний з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії ламотриджином, а також з супутнім застосуванням вальпроату.

З боку крові та лімфатичної системи: в дуже поодиноких випадках – гематологічні відхилення, що включають нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію та агранулоцитоз.

З боку імунної системи: синдроми підвищеної чутливості, такі як пропасниця, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміна картини крові та порушення функції печінки, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові та поліорганна недостатність.

З боку нервової системи: дратівливість, агресія, головний біль, запаморочення, порушення сну, тремор, атаксія; дуже рідко – тик, галюцинації, сплутаність свідомості, ажитація, порушення рухової активності, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні розлади, збільшення частоти нападів.

З боку органу зору: диплопія, помутніння зору; рідко – кон'юнктивіт.

З боку шлунково-кишкового тракту: порушення діяльності шлунково-кишкового тракту, нудота, блювання, діарея.

З боку гепатобіліарної системи: в поодиноких випадках – підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність.

З боку опорно-рухового апарату: дуже рідко – реакції подібні до системного вовчака.

Загальні порушення: слабкість, апатія, стомленість.

Протипоказання. Підвищена чутливість до ламотриджину або будь-якої з допоміжних речовин.

Передозування.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Симптоми: атаксія, ністагм, порушення свідомості, кома; при цьому можуть спостерігатися зміни на ЕКГ (незначне розширення комплексу QRS і значне подовження PR-інтервалу).

Лікування: промивання шлунка, застосування активованого вугілля; госпіталізація для проведення відповідної підтримуючої терапії.

Особливості застосування.

Спеціальні застереження

Були описані побічні реакції з боку шкіри, що звичайно спостерігаються протягом перших 8 тижнів після початку терапії ламотриджином. Більшість шкірних висипань є слабо вираженими і зникають самі. Зрідка з'являлися повідомлення про виникнення значних побічних реакцій з боку шкіри, включаючи синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому слід виключити можливість розвитку побічної дії на препарат у дітей, у яких виникають висипання і пропасниця протягом перших 8 тижнів терапії.

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

При появі висипань на шкірі слід негайно оглянути пацієнта та відмінити прийом препарату, якщо немає доказів, що шкірні висипання не пов'язані з прийомом препарату.

Виникнення висипу може бути складовою частиною синдрому підвищеної чутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають пропасницю, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміна картини крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і у поодиноких випадках призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, пропасниця та лімфаденопатія) можуть виникати навіть за відсутності шкірних висипань. За наявності подібних ознак або симптомів такого пацієнта необхідно негайно обстежити й, у разі неможливості встановлення альтернативної етіології, ламотриджин потрібно негайно відмінити. Пацієнти повинні бути проінформовані щодо необхідності негайно звернутися до лікаря у випадку розвитку вищезазначених ознак або симптомів.

Без значного перевищення потенційної користі над ризиком застосування ламотриджину не рекомендується відновлювати пацієнтам, яким він був відмінений через виникнення висипань, пов'язаних з попереднім прийомом цього препарату

Внаслідок наявності можливих перехресних реакцій при прийманні ламотриджину, необхідно виявляти особливу обережність пацієнтам з відомою підвищеною чутливістю до карбамазепіну і фенітоїну.

Ламотриджин є слабким інгібітором редуктази дигідрофолієвої кислоти, тому при тривалій терапії можливе порушення метаболізму фолієвої кислоти.

Різка відміна ламотриджину, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. Тому, якщо це не пов'язано з питаннями безпеки (наприклад, поява висипань), то відміну препарату необхідно здійснювати поступово, шляхом зниження його дози протягом двох тижнів.

Цей лікарський препарат містить лактози моногідрат, що необхідно враховувати пацієнтам із рідкісною спадковою відсутністю толерантності до лактози, дефіцитом лактази або глюкозо-галактозною мальабсорбцією.

Пацієнтки повинні бути поінформовані щодо необхідності негайно повідомити свого лікаря в разі зміни менструального циклу.

Вагітність і лактація.

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

По можливості, протягом вагітності жінки повинні застосовувати протисудомні препарати як засоби

монотерапії, оскільки при комбінованій терапії з іншими протисудомними препаратами може підвищуватися ризик вроджених вад розвитку у немовлят.

Годування груддю протягом лікування препаратом слід припинити.

Вплив на можливість керувати автомобілем та використовувати механізми.

При прийманні ламотриджину здатність керувати транспортними засобами й іншими механізмами може знижуватися. Цей факт слід враховувати у випадках, коли необхідна підвищена увага, наприклад, при керуванні транспортними засобами або при роботі з іншими механізмами.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Комбіноване застосування етинілестрадіолу/ левоноргестрелу (30 мкг/150 мкг) призводить до зниження концентрацій ламотриджину, що потребує відповідного титрування дози ламотриджину. Було також встановлено помірне збільшення його кліренсу і концентрацій у сироватці фолікулостимулюючого і лютеїнізуючого гормонів. При цьому не можна виключити впливу препарату на ефективність контрацепції.

Протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та примідон), що індукують печінкові ферменти, прискорюють метаболізм ламотриджину. При одночасному застосуванні ламотриджину з карбамазепіном або фенітоїном період напіввиведення ламотриджину зменшується приблизно до 14 год у дорослих і, в середньому, до 7 год у дітей. Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи (запаморочення, атаксія, диплопія, помутніння зору і нудота) у пацієнтів, які приймали карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища звичайно минають при зменшенні дози карбамазепіну.

Натрію вальпроат інгібує печінкові ферменти, спричиняє сповільнення метаболізму ламотриджину, внаслідок чого період його напіввиведення подовжується до 70 год у дорослих і до 40-55 год у дітей.

Встановлено, що ламотриджин не впливає на зв'язування з білками інших протисудомних препаратів.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C. Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у блістері; по 5 (5 – 10) блістерів у картонній коробці.

Виробник. Салютас Фарма ГмбХ, Німеччина, підприємство компанії Сандоз.

Адреса. Д-39179 Барлебен, Отто-вон-Гюріке-Аллее, 1, Німеччина.