ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ЛАМІТРИЛ

(LAMITRIL)

Склад:

діюча речовина: ламотриджин (lamotrigine);

таблетки по 25 мг:

1 таблетка містить ламотриджину 25 мг;

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

таблетки по 100 мг:

1 таблетка містить ламотриджину 100 мг,

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат, барвник жовтий захід FCF (Е 110);

таблетки по 150 мг:

1 таблетка містить ламотриджину 150 мг,

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, лактози моногідрат, натрію крохмальгліколят (тип А), повідон, магнію стеарат, барвник заліза оксид жовтий (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки 25 мг: таблетки білого або майже білого кольору в формі щита, з відбитком «Р 25» з одного боку і з рискою – з іншого.

Таблетки 100 мг: таблетки світло-рожевого кольору (допустимі дрібні оранжеві вкраплення) у формі щита з відбитком «Р 100» з одного боку і з рискою – з іншого.

Таблетки 150 мг: таблетки майже білого або ледь жовтуватого кольору (допустимі дрібні світло-коричневі вкраплення) у формі щита, з відбитком «Р 150» з одного боку і з рискою – з

іншого.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТХ N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Ламотриджин – це протисудомний препарат, механізм дії якого пов’язаний з блокуванням потенціалзалежних натрієвих каналів пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації та пригніченням надлишкового вивільнення глутамату (амінокислоти, яка відіграє значну роль у розвитку епілептичного нападу).

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2,5 години.

Ламотриджин активно метаболізується, головним метаболітом є N-глюкоронід. У середньому період напіввиведення у дорослих становить 29 годин. Ламітрил має лінійний фармакологічний профіль. Виводиться, головним чином, у вигляді метаболітів та частково у незміненому вигляді, переважно з сечею. У дітей період напіввиведення менший, ніж у дорослих.

Особливі групи пацієнтів.

Діти.

Кліренс залежно від маси тіла у дітей вищий, ніж у дорослих, з найвищими показниками у дітей віком до 5 років. Період напіввиведення ламотриджину у дітей зазвичай коротший, ніж у дорослих, із середнім значенням приблизно 7 годин, при одночасному застосуванні з такими індукторами ензимів, як карбамазепін та фенітоїн, та підвищенням середнього значення до періоду від 45 до 50 годин при одночасному застосуванні винятково з вальпроатом.

Пацієнти літнього віку.

Під час дослідження, у якому брали участь як пацієнти літнього віку, так і молоді пацієнти з епілепсією, кліренс ламотриджину клінічно значущо не змінювався. Після застосування одноразових доз уявний кліренс зменшився на 12 % з 35 мл/хв/кг у пацієнтів віком 20 років до 31 мл/хв/кг у пацієнтів віком 70 років. Зниження після 48 тижнів лікування становило 10 %: від 41 мл/хв у молодих пацієнтів до 37 мл/хв у літніх пацієнтів. До того ж фармакокінетика ламотриджину була вивчена у 12 здорових пацієнтів літнього віку, яким була призначена одноразова доза 150 мг. Середнє значення кліренсу у пацієнтів літнього віку (0,39 мл/хв/кг) знаходиться між середнім значенням кліренсу (від 0,31 до 0,65 мл/хв/кг), отриманим у 9 дослідженнях,

проведених серед молодих пацієнтів після отримання ними одноразової дози від 30 до 450 мг.

Пацієнти з порушенням функцій нирок.

12 добровольцям із хронічними порушеннями функцій нирок, а також 6 пацієнтам, що проходили гемодіаліз, було застосовано єдину дозу 100 мг ламотриджину. Середні значення уявного кліренсу становили 0,42 мл/хв/кг (хронічні порушення функцій нирок), 0,33 мл/хв/кг (період між гемодіалізом) та 1,57 мл/хв/кг (під час гемодіалізу) порівняно з 0,58 мл/хв/кг у здорових добровольців. Середній період напіввиведення з плазми крові становив 42,9 години (хронічні порушення функцій нирок), 57,4 години (період між гемодіалізом) та 13,0 години (під час гемодіалізу), порівняно з 26,2 години у здорових добровольців. Зниження впродовж чотиригодинної сесії гемодіалізу становило у середньому 20 % (від 5,6 до 35,1 %) від присутньої у тілі кількості ламотриджину. Визначення початкової дози Ламітрилу для даної групи пацієнтів має базуватись на режимі прийому пацієнтом протиепілептичних препаратів; зниження підтримуючої дози може бути ефективним для пацієнтів зі значною функціональною нирковою недостатністю.

Пацієнти з порушенням функцій печінки.

Фармакокінетичне дослідження одноразової дози проводилось з участю 24 пацієнтів із різним ступенем порушення функцій печінки та 12 здорових пацієнтів у контрольній групі. Середнє значення уявного кліренсу ламотриджину становило 0,31, 0,24 та 0,10 мл/хв/кг у пацієнтів зі ступенем порушення функцій печінки А, В та С (за класифікацією Чайлда—П’ю) відповідно порівняно з 0,34 мл/хв/кг у здорових пацієнтів із контрольної групи. Зазвичай початкова, підвищена та підтримуюча дози мають бути зменшені приблизно на 50 % для пацієнтів із помірним ступенем порушення функцій печінки (ступінь В за класифікацією Чайлда—П’ю) та на 75 % для пацієнтів із тяжким ступенем порушення функцій печінки (ступінь С за класифікацією Чайлда—П’ю). Підвищену та підтримуючу дози необхідно коригувати залежно від реакції на лікування.

Клінічні характеристики.

Показання.

Епілепсія.

Дорослі та діти віком від 13 років

Для монотерапії та додаткової терапії епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади.

Напади, пов’язані із синдромом Леннокса—Гасто. Ламітрил призначають як додаткову терапію, але при синдромі Леннокса—Гасто він може бути призначений як початковий протиепілептичний препарат (ПЕП).

Діти віком від 2 до 12 років

Для додаткової терапії епілепсії, зокрема парціальних і генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов’язані із синдромом Леннокса—Гасто.

Для монотерапії типових абсансів.

Біполярні розлади (дорослі).

Для запобігання депресивним станам у хворих із біполярним розладом I типу, які переважно страждають на депресивні стани.

Ламітрил не показаний для невідкладної терапії маніакальних або депресивних епізодів.

Протипоказання.

Ламітрил протипоказаний пацієнтам із гіперчутливістю до ламотриджину або до будь-якого іншого компонента лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Було встановлено, що уридин-5’-дифосфат-глюкуронілтрансфераза (УГТ) – це фермент, який відповідає за метаболізм ламотриджину.

Таким чином, препарати, що індукують або інгібують глюкуронізацію, можуть впливати на кліренс ламотриджину. Індуктори ферменту цитохрому Р450 3А4 (CYP3A4) сильної або помірної дії, які індукують УГТ, також можуть посилити метаболізм ламотриджину.

Препарати, які мають клінічно значущий вплив на метаболізм ламотриджину, наведені в таблиці 1 нижче. Спеціальні рекомендації щодо дозування цих лікарських засобів представлені у розділі «Спосіб застосування та дози».

Немає доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення ферментів цитохрому Р450. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, але цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Таблиця 1.

Вплив інших ліків на глюкуронізацію ламотриджину

Ліки, які значно пригнічують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які значно індукують глюкуронізацію ламотриджину	Ліки, які не пригнічують та не індукують глюкуронізацію ламотриджину

Вальпроат	Карбамазепін Фенітоїн Примідон Фенобарбітал Рифампіцин Лопінавір/ритонавір Атазановір/ритонавір* Комбінація «етинілестрадіол/ левоноргестрель**»	Літій Бупропіон Оланзапін Окскарбазепін Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалін Топірамат Зонізамід Арипіпразол Лакозамід Перампанел

* Докладно про дозування див. у підрозділі «Загальні рекомендації щодо дозування Ламітрилу для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози».

** Інші пероральні контрацептиви та гормонозамісні препарати не вивчались, але вони можуть аналогічно впливати на фармакокінетичні властивості ламотриджину (див. підрозділ «Загальні рекомендації щодо дозування Ламітрилу для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози» — вказівки з дозування для жінок, що приймають гормональні контрацептиви, та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»).

Взаємодія з протиепілептичними препаратами (ПЕП) (див. також розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вальпроат, який гальмує глюкуронізацію ламотриджину, знижує метаболізм ламотриджину і збільшує середній період напіввиведення приблизно в 2 рази.

Деякі протиепілептичні препарати (такі як фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують ферменти цитохрому Р450, також індукують УГТ і внаслідок цього прискорюють метаболізм ламотриджину.

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи, що включали запаморочення, атаксію, диплопію, помутніння зору і нудоту у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища зазвичай зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібний ефект було виявлено при дослідженні ламотриджину та окскарбазепіну на здорових дорослих добровольцях, але зменшення дози вивчено не було.

Під час дослідження у здорових дорослих добровольців, які застосовували дозу ламотриджину 200 мг та дозу окскарбазепіну 1200 мг, окскарбазепін не змінював метаболізм ламотриджину, а ламотриджин у свою чергу не змінював метаболізм окскарбазепіну.

У дослідженні за участю здорових добровольців було виявлено, що сумісне застосування фелбамату у дозі 1200 мг 2 рази на добу і ламотриджину у дозі 100 мг 2 рази на добу впродовж 10 днів не мало клінічно значущого впливу на фармакокінетику останнього.

Відповідно до даних ретроспективного аналізу плазмових рівнів у пацієнтів, які застосовували ламотриджин із габапентином, габапентин не змінює кліренс ламотриджину.

Потенційна медикаментозна взаємодія між леветирацином та ламотриджином була вивчена

шляхом оцінювання рівня концентрацій обох препаратів у сироватці крові під час плацебоконтрольованих клінічних досліджень. Відповідно до цих даних вказані препарати не змінюють фармакокінетику один одного.

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

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

За даними дослідження, застосування зонісаміду (200–400 мг/добу) разом із ламотриджином (150–500 мг/добу) впродовж 35 днів для лікування епілепсії не мало суттєвого впливу на фармакокінетику ламотриджину.

На концентрацію ламотриджину в плазмі не впливало сумісне застосування лакозаміду (200, 400 або 600 мг/добу) у плацебоконтрольованих клінічних випробуваннях у пацієнтів із парціальними нападами судом. У об’єднаному аналізі даних з трьох плацебоконтрольованих клінічних досліджень, у яких вивчали додатковий одночасний прийом перампанелю у пацієнтів з парціальними і первинними генералізованими тоніко-клонічними нападами, найвища досліджена доза перампанелю (12 мг/добу) збільшила кліренс ламотриджину менш ніж на 10 %. Такий ефект не вважається клінічно значущим.

Хоча описано випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі крові, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію у плазмі крові супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень *in vitro* засвідчили, що ламотриджин не витісняє інші протиепілептичні препарати з їхніх зв’язків з білками.

Взаємодія з іншими психотропними речовинами.

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

Багаторазові пероральні дози бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину в дослідженні на 12 пацієнтах — лише призвели до слабкого підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

У дослідженні за участю здорових дорослих добровольців 15 мг оланзапіну зменшували площу під кривою «концентрація — час» та C_{max} ламотриджину в середньому на 24 % та 20 % відповідно. Такий високий ефект у клінічній практиці зустрічається рідко. 200 мг ламотриджину не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину 400 мг на добу не спричиняли клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону при прийомі разової дози 2 мг у дослідженнях за участю 14 здорових дорослих добровольців. При сумісному застосуванні 2 мг рисперидону разом із ламотриджином у 12 із 14 добровольців спостерігалося виникнення сонливості порівняно з 1 із 20 добровольців при застосуванні лише рисперидону. Не виявлено жодного випадку сонливості при застосуванні тільки ламотриджину.

У клінічному дослідженні з залученням 18 дорослих пацієнтів з біполярним розладом, які отримували ламотриджин (≥100 мг/день), дози арипіпразолу були збільшені з 10

мг/добу до 30 мг/добу впродовж 7 днів та призначались ще впродовж 7 днів. Загалом спостерігалось приблизно 10 % зменшення C_{max} та AUC ламотриджину. Не очікується, що ефект таких змін буде мати клінічні наслідки.

Експерименти *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, лише мінімальною мірою може мати вплив амітриптилін, бупропіон, клоназепам, флюоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу у мікросомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються, головним чином, за допомогою CYP2D6. Результати експериментів *in vitro* також дають можливість стверджувати, що на кліренс ламотриджину навряд чи можуть вплинути клозапін, фенелзин, рисперидон, серталін або тразодон.

Взаємодія з гормональними контрацептивами.

Вплив гормональних контрацептивів на фармакокінетику ламотриджину.

У дослідженні з участю 16 жінок-добровольців, які застосовували таблетку з комбінацією «етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг», було відзначено збільшення виведення ламотриджину приблизно у 2 рази, що у свою чергу спричинило зменшення площі під кривою «концентрація — час» та C_{max} ламотриджину в середньому на 52 % та 39 % відповідно. За умови тижневої перерви в застосуванні контрацептиву (так званий тиждень без контрацептиву) концентрація ламотриджину в сироватці крові поступово зростала впродовж тижневої перерви, досягаючи концентрації, що була приблизно в 2 рази вище, ніж при сумісному застосуванні препаратів (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Вплив ламотриджину на фармакокінетику гормональних контрацептивів.

За даними досліджень, у 16 жінок-добровольців незмінна доза ламотриджину 300 мг не впливала на фармакокінетику етинілестрадіолу, який є частиною комбінованої таблетки перорального контрацептиву. Спостерігалось постійне невелике збільшення виведення левоноргестрелю, що у свою чергу спричиняло зменшення площі під кривою «концентрація—час» та C_{max} левоноргестрелю у середньому на 19 % та 12 % відповідно. Виміри сироваткового рівня фолікулостимулюючого гормону, лютеїнізуючого гормону та естрадіолу впродовж дослідження показало пригнічення яєчникової гормональної активності у деяких жінок, хоча виміри рівня прогестерону у сироватці крові виявили, що немає ніяких гормональних симптомів овуляції у жодної із 16 жінок. Вплив змін рівня сироваткових фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів та незначного збільшення виведення левоноргестрелю на овуляторну активність яєчників невідомий (див. підрозділ «Загальні рекомендації щодо дозування Ламітрилу для особливих груп пацієнтів» розділу «Спосіб застосування та дози» — вказівки з дозування для жінок, що приймають гормональні контрацептиви, та підрозділ «Гормональні контрацептиви» розділу «Особливості застосування»). Вплив ламотриджину у добовій дозі понад 300 мг не досліджувався. Дослідження інших гормональних контрацептивів також не проводились.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дослідженні з участю 10 чоловіків-добровольців, які приймали рифампіцин, збільшувався рівень виведення та зменшувався період напіввиведення ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію. Для пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, слід застосовувати режим лікування, рекомендований для лікування ламотриджином і відповідними індукторами глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень за участю здорових добровольців, лопінавір/ритонавір приблизно вдвічі знижують плазмову концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. Для лікування пацієнтів, які вже застосовують лопінавір/ритонавір, слід дотримуватись режиму терапії, рекомендованого при застосуванні ламотриджину та індукторів глюкуронізації (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними досліджень за участю здорових добровольців, застосування атазанавіру/ритонавіру (300 мг/100 мг) зменшувало AUC та C_{max} ламотриджину в плазмі крові (у дозі 100 мг) у середньому на 32 % та 6 % відповідно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

За даними з вивчення *in vitro* впливу ламотриджину на органічні катіонні транспортери 2 (ОКТ 2), ламотриджин, але не метаболіт N(2)-глюкуронід, є інгібітором ОКТ 2 у потенційно клінічно значущих концентраціях. Ці дані демонструють, що ламотриджин є інгібітором ОКТ 2, з показником IC_{50} 53,8 μM (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія при проведенні лабораторних тестів.

Повідомлялось про взаємодію ламотриджину з тестами, що застосовуються для швидкого визначення деяких лікарських засобів у сечі, результатом чого можуть стати хибнопозитивні показники, особливо при визначенні фенциклідину. Для підтвердження позитивних результатів необхідно застосувати альтернативний більш специфічний хімічний метод.

Особливості застосування.

Шкірні висипи.

Алель HLA-B*1502 в осіб азійського (переважно китайського та тайського) походження пов'язаний з ризиком розвитку ССД/ТЕН при застосуванні ламотриджину. Якщо аналіз пацієнта на наявність алеля HLA-B*1502 дає позитивний результат, рішення щодо застосування ламотриджину слід ретельно зважити.

Впродовж перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипів. У більшості випадків висипи помірні і зникають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування Ламітрилом. До них належали випадки висипів, що потенційно загрожують життю, такі як синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) (див. розділ «Побічні реакції»).

Пацієнтам, у яких виникали синдром Стівенса — Джонсона, токсичний епідермальний некроліз та реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS) після застосування ламотриджину, призначати повторно ламотриджин не можна. У дорослих, яким застосовували Ламітрил у рекомендованих дозах, частота тяжких шкірних висипів становила приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половині цих випадків діагностувався синдром Стівенса—Джонсона (1 на 1 000).

Частота тяжких шкірних висипів у хворих на біполярні розлади становить 1 на 1000.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипів вищий, ніж у дорослих.

За даними досліджень, частота випадків висипів, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих.

У дітей перші ознаки шкірних висипів можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарям слід зважати на можливість розвитку побічної реакції на препарат у дітей, у яких виникають висипи і гарячка впродовж перших 8 тижнів терапії.

Загальний ризик виникнення шкірних висипів, очевидно, тісно пов'язаний із високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням доз, рекомендованих у схемі збільшення дозування при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), а також із супутнім застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, у яких раніше виникала алергія або висипи при застосуванні інших протиепілептичних препаратів, оскільки частота появи помірних висипів після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у 3 рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

При появі висипів на шкірі слід негайно оглянути пацієнта (як дорослого, так і дитину) та припинити прийом Ламітрилу, якщо немає доказів, що шкірні висипи не пов'язані з прийомом лікарського засобу. Не рекомендується повторно розпочинати лікування ламотриджином, коли воно було припинено через появу висипів унаслідок попереднього лікування ламотриджином. У такому випадку при вирішенні питання щодо повторного призначення препарату необхідно зважити очікувану користь від лікування та можливий ризик.

Також повідомлялося, що шкірні висипи є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами, що включають гарячку, лімфоденопатію, набряк обличчя, зміни крові, порушення функції печінки та асептичний менінгіт (див. розділ «Побічні реакції»). Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфоденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипів. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, за відсутності інших причин, припинити прийом Ламітрилу.

У більшості випадків після відміни препарату асептичний менінгіт має зворотний розвиток, але у деяких випадках може повертатися при повторному призначенні ламотриджину. Повторне призначення ламотриджину спричиняє швидке повернення симптомів, що часто мають більш тяжкий характер. Пацієнтам, яким ламотриджин було відмінено у зв'язку з появою асептичного менінгіту, призначати ламотриджин повторно не можна.

Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (ГЛГ)

Повідомлялося про ГЛГ у пацієнтів, які приймали ламотриджин (див. розділ «Побічні реакції»). ГЛГ характеризується такими ознаками, як лихоманка, висип, неврологічні симптоми, гепатоспленомегалія, лімфаденопатія, цитопенія, високий рівень феритину у сироватці крові, гіпертригліцеридемія, порушення функції печінки та коагуляції. Симптоми виникають, як правило, протягом 4 тижнів від початку лікування. ГЛГ може бути небезпечним для життя.

Пацієнтів слід поінформувати про симптоми, пов'язані з ГЛГ, і про те, що їм рекомендується негайно звернутися до лікаря, якщо вони відчують ці симптоми під час терапії ламотриджином.

Стан пацієнтів, в яких розвиваються ознаки та симптоми ГЛГ, потрібно негайно оцінити і

розглянути діагноз ГЛГ. Застосування ламотриджину слід негайно припинити, якщо не може бути встановлена альтернативна етіологія.

Суїцидальний ризик.

У хворих на епілепсію можуть виникати симптоми депресії та/або біполярного розладу. Є свідоцтва, що хворі на епілепсію та біполярний розлад мають підвищений суїцидальний ризик.

Від 25 % до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну суїцидальну спробу, і вони можуть відчувати посилення депресії або появу суїцидальних намірів та поведінки (суїцидальність), незалежно від того, застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема Ламітрил, чи ні.

При лікуванні хворих із різними показаннями, включаючи епілепсію, протиепілептичними препаратами повідомлялося про виникнення суїцидальних намірів та поведінки. За даними метааналізу рандомізованих плацебоконтрольованих клінічних досліджень із застосуванням протиепілептичних препаратів, включаючи ламотриджин, було виявлено деяке збільшення ризику суїцидальних намірів та поведінки. Механізм цього ризику невідомий, але наявні дані не виключають можливості збільшення цього ризику через застосування ламотриджину. Тому хворих необхідно ретельно контролювати на наявність у них ознак суїцидальних намірів та поведінки. У разі появи таких ознак хворі та особи, які доглядають за ними, повинні звернутись за медичною допомогою.

Клінічне погіршення при біполярному розладі.

За пацієнтами, які лікуються Ламітрилом з приводу біполярного розладу, необхідно уважно спостерігати при клінічному погіршенні (що включає появу нових симптомів) та при суїцидальності, особливо на початку курсу лікування або під час зміни дозування. У деяких пацієнтів, тих, хто має в анамнезі суїцидальну поведінку або думки, у молоді та у пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що вимагатиме уважного нагляду під час лікування.

Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) слід попереджати про необхідність у разі погіршення їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появи суїцидальних намірів/поведінки або схильності до самоушкодження негайно звернутися по медичну допомогу.

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму: можливе припинення лікування у пацієнтів із проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або суїцидальними намірами/поведінкою, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною наявних раніше симптомів.

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

Були отримані дані, що комбінація «етинілестрадіол 30 мкг/ левоноргестрель 150 мкг» збільшує виведення ламотриджину приблизно в 2 рази, що у свою чергу зменшує рівень

ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Для отримання максимального терапевтичного ефекту у більшості випадків треба буде збільшити (шляхом титрації) підтримуючу дозу ламотриджину (в 2 рази). У жінок, які ще не застосовують препарати-індуктори глюкуронізації ламотриджину і вже застосовують гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або впродовж тижневої перерви (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Тому жінкам, які розпочинають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, слід постійно перебувати під наглядом лікаря, і у більшості випадків їм потрібна буде корекція дози ламотриджину.

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

Вплив ламотриджину на ефективність гормональних контрацептивів.

За результатами клінічного дослідження взаємодії, у якому брали участь 16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці крові у випадку, коли ламотриджин застосовували разом із гормональними контрацептивами (комбінація «етинілестрадіол 30 мкг /левоноргестрель 150 мкг»). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно застосовують ламотриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам слід своєчасно повідомляти про зміни у менструальному циклі, наприклад про появу раптової кровотечі.

Вплив ламотриджину на субстрати органічних катіонних транспортерів 2 (ОКТ 2).

Ламотриджин є інгібітором ниркової тубулярної секреції через білки органічних катіонних транспортерів. Це може спричиняти збільшення плазмового рівня деяких препаратів, що екскретуються, головним чином, вищенаведеним шляхом. Тому застосування Ламітрилу з субстратами ОКТ 2, що мають вузький терапевтичний індекс, наприклад з дофетилідом, не рекомендується.

Дигідрофолатредуктаза.

Ламітрил є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні Ламітрилу не відбувалося якихось істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об’єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці крові та еритроцитах впродовж 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах впродовж 5 років.

Ниркова недостатність.

У дослідженнях одноразової дози у пацієнтів із термінальними стадіями ниркової недостатності концентрації ламотриджину в плазмі суттєво не змінювалися. Однак можлива кумуляція глюкуронідного метаболіту. Тому при лікуванні пацієнтів із ураженнями нирок необхідно дотримуватися обережності.

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин.

Ламітрил не слід призначати пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин, без консультації лікаря.

ЕКГ за типом синдрому Бругада

Повідомлялося про аритмогенну аномалію ST-T та появу характерної схеми ЕКГ за типом синдрому Бругада у пацієнтів, які отримували ламотриджин. Потрібно зважено підходити до призначення ламотриджину пацієнтам із синдромом Бругада.

Розвиток у дітей

Даних стосовно впливу ламотриджину на зростання, статеве дозрівання, формування когнітивних, емоційних та поведінкових функцій немає.

Епілепсія.

Раптове припинення прийому Ламітрилу, як і інших протиепілептичних засобів, може спровокувати збільшення частоти нападів. За винятком тих випадків, коли стан пацієнта вимагає раптового припинення прийому препарату (як, наприклад, при появі висипів), дозу Ламітрилу слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

За даними наукових публікацій, тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, інколи з летальним наслідком. Аналогічні випадки можливі і на тлі лікування Ламітрилом.

Може спостерігатися суттєве збільшення частоти виникнення нападів замість покращання стану. Якщо у хворого більше ніж один тип нападів, покращення контролю за одним типом нападів слід ретельно зважити у порівнянні із погіршенням контролю за іншим типом нападів.

Лікування ламотриджином може загострювати міоклонічні напади.

Є дані, що відповідь на лікування ламотриджином в комбінації з індукторами ферментів є слабшою, ніж на лікування ламотриджином в комбінації з протиепілептичними засобами, що не індукують ферменти. Причина цього невідома.

При лікуванні дітей з типовими малими епілептичними нападами ефект досягається не у всіх пацієнтів.

Біполярні розлади.

Діти (віком до 18 років)

Лікування антидепресантами пов’язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей (віком до 18 років) з великими депресивними розладами та іншими психічними розладами.

Фертильність.

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

Тератогенність.

Ламітрил є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази. Теоретично існує ризик вроджених вад

плода людини, якщо жінка у період вагітності лікується інгібіторами фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження Ламітрилу на тваринах у дозах, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

Лікарський засіб містить лактозу, тому пацієнти з рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, недостатністю лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції не повинні його застосовувати.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Загальний ризик, пов'язаний із прийомом протиепілептичних препаратів

Жінкам дітородного віку потрібна консультація фахівця. Слід переглянути можливість лікування протиепілептичними препаратами, коли жінка планує вагітність. Якщо жінка отримує лікування з приводу епілепсії, необхідно уникати різкої відміни протиепілептичних препаратів, оскільки це може призвести до рецидиву епілептичних нападів і мати серйозні наслідки для жінки та плода. У будь-якому разі слід надавати перевагу монотерапії, оскільки застосування комбінованої терапії ПЕП пов'язане з підвищенням ризику розвитку вроджених вад порівняно із монотерапією, залежно від супутніх застосованих ПЕП.

Ризик, пов'язаний із застосуванням ламотриджину.

Вагітність.

Численні дані щодо вагітних жінок, що отримували монотерапію ламотриджином протягом першого триместру вагітності (більше 8700), не вказують на суттєве підвищення ризику виникнення серйозних вроджених вад розвитку, в тому числі оральних розщілин. Дослідження на тваринах показали ембріофетальну токсичність.

Якщо терапія Ламітрилом вважається необхідною під час вагітності, рекомендується його застосування у мінімальній можливій терапевтичній дозі.

Ламотриджин має легкий інгібіторний вплив на дигідрофолатредуктазу і теоретично може підвищувати ризик порушення ембріофетального розвитку внаслідок зниження рівня фолієвої кислоти (див. розділ «Особливості застосування»). Слід розглянути можливість прийому фолієвої кислоти під час планування вагітності та на ранніх стадіях вагітності.

Фізіологічні зміни під час вагітності можуть впливати на концентрацію ламотриджину та/або його терапевтичний ефект. Є повідомлення про зниження концентрації ламотриджину в плазмі під час вагітності з потенційним ризиком втрати контролю над нападами. Після пологів рівень ламотриджину може швидко зростати з ризиком виникнення дозозалежних небажаних явищ. Тому концентрації ламотриджину в сироватці крові слід контролювати до, під час та після вагітності, а також незабаром після пологів. За необхідності слід адаптувати дозу для підтримки концентрації ламотриджину в сироватці на тому ж рівні, що й до вагітності, або адаптувати дозу відповідно до клінічної відповіді. Крім того, після пологів необхідно контролювати виникнення дозозалежних небажаних явищ.

Період годування груддю.

Повідомлялося, що ламотриджин проникає у грудне молоко у варіабельних концентраціях і рівні ламотриджину у немовлят досягають 50 % від відповідних рівнів у матерів. Тому у деяких грудних дітей, які знаходились на грудному вигодовуванні, рівень ламотриджину в сироватці крові міг досягати рівнів, при яких був можливий фармакологічний ефект. Серед обмеженої кількості немовлят небажані явища не спостерігалися.

Необхідно співвідносити потенційну користь від годування грудним молоком та можливий ризик розвитку небажаних реакцій у немовляти. Якщо жінка, яка отримує лікування ламотриджином, вирішує годувати груддю, необхідно ретельно спостерігати за малюком та відстежувати небажані явища, такі як седативний ефект, висип та падіння приросту ваги.

Фертильність

Дослідження на тваринах не виявили впливу ламотриджину на фертильність.

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

За даними двох досліджень за участю добровольців, ефект ламотриджину, пов'язаний із координацією зору, руху очей, управління тілом, і суб'єктивний седативний ефект не відрізняються від такого у плацебо. При застосуванні ламотриджину повідомлялося про випадки запаморочення та диплопії, тому пацієнтам слід спочатку оцінити власну реакцію на лікування ламотриджином, перед тим як сісти за кермо автомобіля або працювати з іншими механізмами. Оскільки існує індивідуальна реакція на антиепілептичні лікарські засоби, пацієнту слід проконсультуватися з лікарем стосовно особливостей керування автомобілем у цих випадках.

Спосіб застосування та дози.

Ламітрил приймати перорально незалежно від прийому їжі.

Якщо розрахункова доза ламотриджину (наприклад, для лікування дітей, які страждають на епілепсію, або пацієнтів із порушенням функції печінки) не є кратною цілим таблеткам, доза, що вводиться, повинна відповідати найближчій меншій кількості цілих таблеток.

Повторний початок лікування.

Лікарям слід оцінити необхідність збільшення дози до підтримувальної при поновленні прийому Ламітрилу для пацієнтів, які з будь-якої причини припинили прийом Ламітрилу, оскільки ризик розвитку серйозного висипу пов'язаний із високими початковими дозами та перевищенням доз, рекомендованих у схемі збільшення дозування ламотриджину (див. розділ «Особливості застосування»). Чим більший проміжок часу після прийому попередньої дози, тим більше уваги слід приділяти збільшенню дози до підтримувальної. Якщо інтервал від моменту припинення прийому ламотриджину перевищує п'ять періодів напіввиведення, слід підвищити дозу Ламітрилу до підтримувальної за існуючою схемою.

Не рекомендується поновлення прийому Ламітрилу для пацієнтів, які припинили прийом через

висип, пов’язаний з попередньою терапією ламотриджином, за винятком випадків, коли потенційна користь від лікування явно переважає ризик.

Епілепсія.

Рекомендації щодо збільшення дози та підтримувальні дози для дорослих та дітей віком від 13 років (таблиця 2), а також для дітей віком від 2 до 12 років (таблиця 3) наведено нижче. Через ризик розвитку висипу не слід перевищувати початкову дозу та темп подальшого її збільшення (див. розділ «Особливості застосування»).

У разі припинення застосування супутніх ПЕП або додавання інших ПЕП/ лікарських засобів до схем лікування, що містять ламотриджин, слід враховувати вплив, який вони можуть мати на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Таблиця 2.

Рекомендовані схеми лікування епілепсії для дорослих та дітей віком від 13 років.

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримувальна доза
Монотерапія	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100–200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 50–100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 500 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (приймати по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	100–200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 25–50 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування: фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200–400 мг/добу (два прийоми). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді. Деяким пацієнтам була потрібна доза 700 мг/добу для досягнення бажаної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один прийом)	100–200 мг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 50–100 мг кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді.

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, рекомендовану для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Таблиця 3.

Діти віком від 2 до 12 років: рекомендована схема лікування епілепсії (загальна добова доза в мг/кг маси тіла/добу).

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	Звичайна підтримувальна доза
Монотерапія типових абсансів	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу)	1–15 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна доза – 200 мг/добу.
Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	0,15 мг/кг/добу* (один прийом на добу)	0,3 мг/кг/добу (один прийом на добу)	1–5 мг/кг/добу (один або два прийоми на добу). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,3 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна доза – 200 мг/добу.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)			
Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	0,6 мг/кг/добу (два прийоми)	1,2 мг/кг/добу (два прийоми)	5–15 мг/кг/добу (один або два прийоми). Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 1,2 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна доза – 400 мг/добу.

Додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)

Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не чинять значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	0,3 мг/кг/добу (один або два прийоми)	0,6 мг/кг/добу (один або два прийоми)	1–10 мг/кг/добу (один або два прийоми) Для досягнення підтримувальної дози її слід збільшувати максимум на 0,6 мг/кг/добу кожні один або два тижні до досягнення оптимальної відповіді, максимальна підтримувальна доза – 200 мг/добу.

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

* Якщо розрахункова добова доза у пацієнтів, які приймають вальпроат, становить 1 мг або більше, але менше ніж 2 мг, дозволяється прийом 2 мг Ламітрилу, таблеток, через день протягом 2 перших тижнів. Якщо розрахункова доза у пацієнтів, які приймають вальпроат, становить менше 1 мг, приймати Ламітрил не рекомендується.

Для забезпечення підтримання терапевтичної дози необхідно контролювати масу тіла дитини та змінювати дозу в разі зміни маси тіла. Цілком імовірно, що пацієнти у віці від 2 до 6 років потребують підтримувальної дози, яка наближається до верхньої межі рекомендованого діапазону.

Якщо епілептичний контроль досягається за допомогою додаткової терапії, застосування супутніх ПЕП можна відмінити та продовжити монотерапію Ламітрилом.

Діти віком до 2 років.

Дані щодо ефективності та безпеки застосування ламотриджину для додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років (див. розділ «Особливості застосування») обмежені. Дані щодо застосування ламотриджину дітям віком до 1 місяця відсутні. Тому Ламітрил не рекомендується для застосування дітям віком до 2 років. Якщо на підставі клінічної потреби прийнято рішення щодо терапії Ламітрилом, див. розділ «Особливості застосування».

Біполярний розлад.

Рекомендоване збільшення дози та підтримувальні дози для дорослих віком від 18 років наведені в таблицях нижче. Схема переходу включає збільшення дози ламотриджину до підтримувальної стабілізаційної дози протягом шести тижнів (таблиця 4), після чого інші психотропні та/або протиепілептичні препарати можуть бути відмінені у разі клінічної доцільності (таблиця 5). Схеми коригування дози після додаткового призначення інших психотропних лікарських засобів та/або ПЕП наведено у таблиці 6. Через ризик розвитку висипу початкову дозу та темп подальшого підвищення дози не слід перевищувати (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 4.

Дорослі (віком від 18 років): рекомендована схема збільшення дози до досягнення підтримувальної стабілізаційної добової дози при лікуванні біполярних розладів

Схема лікування	1-й 2-й тижні	3-й 4-й тижні	5-й тиждень	Цільова стабілізаційна доза (6-й тиждень)*
Монотерапія ламотриджином або додаткова терапія без застосування вальпроату та індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину.	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу (один або два прийоми)	200 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми). У клінічних дослідженнях застосовувалися дози в діапазоні 100–400 мг/добу
Додаткова терапія із застосуванням вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину – див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Ця схема лікування передбачає застосування вальпроату, незважаючи на застосування інших супутніх лікарських засобів	12,5 мг/добу (по 25 мг через день)	25 мг/добу (один прийом)	50 мг/добу (один або два прийоми)	100 мг/добу – звичайна цільова доза для отримання оптимальної відповіді (один або два прийоми) Можна застосовувати максимальну дозу 200 мг/добу залежно від клінічної відповіді.
Додаткова терапія без застосування вальпроату та із застосуванням індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	50 мг/добу (один прийом)	100 мг/добу (два прийоми)	200 мг/добу (два прийоми)	300 мг/добу на 6-му тижні, у разі необхідності звичайна цільова доза 400 мг/добу збільшується на 7-му тижні для досягнення оптимальної відповіді (два прийоми)

Пацієнтам, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему збільшення дози, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину з вальпроатом.

* Цільова стабілізаційна доза змінюється залежно від клінічної відповіді.

Таблиця 5.

Дорослі (віком від 18 років): підтримувальна стабілізаційна добова доза після відміни застосування супутніх лікарських засобів для лікування біполярних розладів.

Після досягнення необхідної підтримувальної стабілізаційної дози інші психотропні препарати можна відмінити згідно з наведеними нижче схемами.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза ламотриджину (до припинення прийому)	1-й тиждень (починається з припинення прийому)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі*
Припинення прийому вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину				
У разі припинення застосування вальпроату стабілізаційну дозу подвоюють, не перевищуючи рівня збільшення більш ніж на 100 мг/тиждень	100 мг/добу	200 мг/добу	Підтримують дозу 200 мг/добу (два прийоми)	
	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу	Підтримують дозу 400 мг/добу
Припинення прийому індукторів глюкуронізації ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину				
Ця схема лікування не передбачає застосування вальпроату, але передбачає застосування фенітоїну, карбамазепіну, фенобарбіталу, примідону, рифампіцину, лопінавіру/ритонавіру	400 мг/добу	400 мг/добу	300 мг/добу	200 мг/добу
	300 мг/добу	300 мг/добу	225 мг/добу	150 мг/добу
	200 мг/добу	200 мг/добу	150 мг/добу	100 мг/добу
Припинення прийому лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Ця схема лікування передбачає застосування інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу за два прийоми) (діапазон доз 100–400 мг/добу)			

Для пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), рекомендована схема лікування ламотриджином передбачає початкове підтримання поточної дози та подальшу корекцію дози ламотриджину залежно від клінічної відповіді.

* За необхідності дозу можна збільшити до 400 мг/добу.

Таблиця 6.

Дорослі (віком від 18 років): корекція добової дози при додатковому призначенні інших препаратів для пацієнтів із біполярними розладами.

Клінічного досвіду зміни дозування ламотриджину при призначенні інших препаратів немає.

Проте, на основі даних щодо взаємодії лікарських засобів, можуть бути рекомендовані такі схеми.

Схема лікування	Поточна стабілізаційна доза (до додаткового призначення)	1-й тиждень (починається з додаткового призначення)	2-й тиждень	3-й тиждень та далі
Додаткове призначення вальпроату (інгібітор глюкуронізації ламотриджину, див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій») залежно від початкової дози ламотриджину				
Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення вальпроату незалежно від застосування будь-яких супутніх лікарських засобів	200 мг/добу	100 мг/добу	Підтримувати дозу 100 мг/добу	
	300 мг/добу	150 мг/добу	Підтримувати дозу 150 мг/добу	
	400 мг/добу	200 мг/добу	Підтримувати дозу 200 мг/добу	
Додаткове призначення індукторів глюкуронізації ламотриджину пацієнтам, які не приймають вальпроат (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), залежно від початкової дози ламотриджину				
Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення нижчезазначених препаратів без застосування вальпроату:	200 мг/добу	200 мг/добу	300 мг/добу	400 мг/добу
	150 мг/добу	150 мг/добу	225 мг/добу	300 мг/добу
фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, рифампіцин, лопінавір/ритонавір	100 мг/добу	100 мг/добу	150 мг/добу	200 мг/добу
Додаткове призначення лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»)				
Цю схему лікування слід застосовувати у разі додаткового призначення інших лікарських засобів, які не виявляють значного інгібіторного або індукторного впливу на глюкуронізацію ламотриджину	Підтримують цільову дозу, отриману в результаті збільшення (200 мг/добу; діапазон доз 100–400 мг/добу)			

Для пацієнтів, які приймають лікарські засоби з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), слід застосовувати схему лікування, яка рекомендується для одночасного застосування ламотриджину та вальпроату.

Відміна ламотриджину для пацієнтів із біполярними розладами.

За даними клінічних досліджень, не відзначалося підвищення частоти, ступеня тяжкості або типу побічних реакцій після швидкої відміни ламотриджину порівняно з плацебо. Тому пацієнти можуть припиняти прийом Ламітрилу без поступового зменшення дози.

Діти (віком до 18 років).

Ламітрил не рекомендується для застосування дітям із біполярними розладами (віком до 18 років), оскільки рандомізовані дослідження відміни не продемонстрували його значної

ефективності та показали підвищення рівня суїцидальності (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальні рекомендації щодо дозування Ламітрилу для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви.

Застосування комбінації етинілестрадіол/левоноргестрель (30 мкг/150 мкг) підвищує кліренс ламотриджину приблизно вдвічі, що призводить до зниження рівня ламотриджину. Після титрування може бути необхідним застосування більш високих підтримувальних доз ламотриджину (майже вдвічі більших) для досягнення максимальної терапевтичної відповіді. Протягом тижня, коли контрацептив не приймався, спостерігалося двократне підвищення рівня ламотриджину. Дозозалежні побічні реакції не виключаються. Тому слід розглянути питання про застосування контрацепції, що не передбачає тижня перерви у прийомі, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Початок прийому гормональних контрацептивів, якщо пацієнт приймає підтримувальні дози ламотриджину та НЕ приймає індукторів його глюкуронізації.

Підтримувальну дозу ламотриджину у більшості випадків необхідно збільшити вдвічі (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується, щоб від початку прийому гормональних контрацептивів доза ламотриджину збільшувалася на 50–100 мг/добу кожного тижня, відповідно до індивідуальної клінічної відповіді. Збільшення дози не повинно перевищувати зазначеного рівня, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке перевищення не буде необхідним.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. За необхідності дозу слід адаптувати. У жінок, які приймають гормональні контрацептиви, що передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці слід проводити протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Необхідно розглянути можливість застосування контрацептивних препаратів, що не передбачають тижня перерви у прийомі таблеток, як терапії першої лінії (наприклад, постійний прийом гормональних контрацептивів або негормональні методи; див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Припинення прийому гормональних контрацептивів, якщо пацієнт вже приймає підтримувальні дози ламотриджину і НЕ приймає препарати, що індукують глюкуронізацію ламотриджину.

Підтримувальну дозу ламотриджину в більшості випадків необхідно знизити на 50 % (див. розділи «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Рекомендується поступово знижувати добову дозу ламотриджину на 50–100 мг щотижня (не більше 25 % від загальної добової дози на тиждень) протягом 3 тижнів, якщо не існує інших показань на підставі індивідуальної клінічної відповіді.

Вимірюванням концентрації ламотриджину в сироватці крові до і після початку застосування гормональних контрацептивів можна підтвердити, що базова концентрація ламотриджину підтримується. У жінок, які бажають припинити прийом гормональних контрацептивів, що

передбачають один тиждень неактивного лікування (тиждень без застосування таблеток), контроль рівня ламотриджину в сироватці крові повинен проводитися протягом 3-го тижня активного лікування, тобто з 15-го по 21-й день циклу прийому таблеток. Зразки для оцінки рівня ламотриджину після постійного припинення прийому контрацептиву не слід збирати протягом першого тижня після припинення його прийому.

Початок терапії ламотриджином, якщо жінка вже приймає гормональні контрацептиви.

Підвищення дози повинно відповідати рекомендаціям щодо стандартної дози, наведеним у таблицях.

Початок і припинення прийому гормональних контрацептивів, якщо пацієнт вже приймає підтримувальні дози ламотриджину, а також ПРИЙМАЄ індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Коригування рекомендованої підтримувальної дози ламотриджину не є обов'язковим.

Одночасне застосування з атазанавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до терапії атазанавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримувальну дозу ламотриджину та не приймають індукторів глюкуронізації, в разі додаткового призначення атазанавіру/ритонавіру може бути потрібне збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення прийому атазанавіру/ритонавіру – її зменшення.

Контроль рівня ламотриджину в плазмі крові слід проводити до та протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування атазанавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування з лопінавіром/ритонавіром.

Коригування рекомендованої дози ламотриджину в разі його додавання до терапії лопінавіром/ритонавіром не є обов'язковим.

Пацієнтам, які вже приймають підтримувальні дози ламотриджину та не приймають індуктори глюкуронізації, при додатковому призначенні лопінавіру/ритонавіру може знадобитися збільшення дози ламотриджину, а в разі припинення застосування лопінавіру/ритонавіру – її зменшення. Моніторинг ламотриджину в плазмі слід проводити до і протягом 2 тижнів після початку або припинення застосування лопінавіру/ритонавіру для визначення необхідності коригування дози ламотриджину (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнти літнього віку (від 65 років).

Коригування дози лікарського засобу відповідно до рекомендованої схеми не є обов'язковим.

Фармакокінетика ламотриджину в цій віковій групі значно не відрізняється від фармакокінетики у дорослих пацієнтів віком до 65 років.

Ниркова недостатність.

При застосуванні Ламітрилу пацієнтам із нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. Для пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності початкову дозу ламотриджину встановлюють відповідно до призначених супутніх лікарських засобів; зменшення підтримувальної дози може бути ефективним для пацієнтів зі значними порушеннями функції нирок (див. розділ «Особливості застосування»).

Печінкова недостатність.

Початкову, збільшувану і підтримувальну дози слід зменшити приблизно на 50 % пацієнтам із помірним (ступінь В за класифікацією Чайлда—П'ю) та на 75 % пацієнтам із тяжким (ступінь С за класифікацією Чайлда—П'ю) ступенем печінкової недостатності. Збільшувану і підтримувальну дози потрібно коригувати залежно від клінічної відповіді.

Діти.

Дія ламотриджину як монотерапії у дітей віком до 2 років або додаткової терапії у дітей віком до 1 місяця не вивчалась. Ефективність та безпека ламотриджину як додаткової терапії парціальних нападів у дітей віком від 1 місяця до 2 років не встановлені. Тому препарат не рекомендується застосовувати дітям цієї вікової категорії.

Ламотриджин не показаний для застосування дітям (до 18 років) з біполярним розладом через те, що ефективність препарату не було встановлено, та у зв'язку з підвищеним ризиком виникнення суїцидальних намірів (див. розділ «Особливості застосування»).

Передозування.

Симптоми та ознаки

Є повідомлення про випадки гострого передозування (при прийомі доз, що у 10–20 разів перевищували максимальні терапевтичні дози), включаючи летальні випадки. Симптомами передозування були атаксія, ністагм, порушення свідомості, великі епілептичні напади та кома. Також при передозуванні повідомлялось про розширення комплексу QRS (затримка внутрішньошлуночкового проведення). Розширення комплексу QRS до більше ніж 100 мс може бути пов'язане з більш тяжкою токсичністю.

Лікування

У разі передозування пацієнта слід госпіталізувати та провести відповідну підтримуючу терапію. За необхідності слід провести терапію, спрямовану на зменшення абсорбції (активоване вугілля). Подальше лікування слід проводити відповідно до клінічних показань, беручи до уваги потенційний вплив на серцеву провідність (див. розділ «Особливості застосування»). Застосування внутрішньовенної ліпідної терапії можна розглянути для лікування кардіотоксичності, яка недостатньо реагує на бікарбонат натрію. Досвіду застосування гемодіалізу для лікування передозування немає. У шести добровольців з нирковою недостатністю 20% ламотриджину було виведено з організму протягом 4-годинного сеансу гемодіалізу (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Побічні реакції.

Побічні реакції при лікуванні епілепсії та біполярних розладів, про які відомо з даних контрольованих клінічних досліджень та іншого клінічного досвіду, зазначені в таблиці нижче. Частоту реакцій визначено в ході контрольованих клінічних досліджень [монотерапія епілепсії (позначені як †) та біполярного розладу (позначені як §)]. Якщо частота за клінічними даними досліджень епілепсії та біполярного розладу відрізняється, вказується найнижча частота. За відсутності даних контрольованих клінічних досліджень частоту було визначено з іншого клінічного досвіду.

Категорії частоти: дуже часто (≥ 1/10); часто (≥ 1/100, < 1/10); нечасто (≥ 1/1000, < 1/100); рідко (≥ 1/10000, < 1/1000); дуже рідко (< 1/10000); невідомо (неможливо оцінити за наявними даними).

Системи органів	**Побічні реакції**	**Частота**
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гематологічні порушення[1], включаючи нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію, агранулоцитоз	Дуже рідко
	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Гіпогаммаглобулінемія	Дуже рідко
	Лімфоденопатія[1]	Невідомо
	Псевдолімфома шкіри	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості[2] (в тому числі такі симптоми, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, відхилення показників крові та печінки від норми, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, поліорганна недостатність)	Дуже рідко
Розлади з боку психіки	Агресія, роздратованість	Часто
	Сплутаність свідомості, галюцинації, тики	Дуже рідко
	Кошмари	Невідомо
	Тики (моторні та/або фонетичні тики)	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[§]	Дуже часто
	Сонливість[†§], запаморочення[†§], тремор[†], безсоння[†], тривожний стан[§]	Часто
	Атаксія[†]	Нечасто
	Ністагм[†]	Рідко
	Нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів	Дуже рідко
	Асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідко
Розлади з боку органів зору	Диплопія[†], нечіткість зору[†]	Нечасто
	Кон’юнктивіт	Рідко
Розлади з боку травної системи	Нудота[†], блювання[†], діарея[†], сухість у роті[§]	Часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Печінкова недостатність, дисфункція печінки[4], підвищення показників функції печінки	Дуже рідко

Системи органів	Побічні реакції	Частота
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гематологічні порушення[1], включаючи нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію, агранулоцитоз	Дуже рідко
	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Гіпогаммаглобулінемія	Дуже рідко
	Лімфоденопатія[1]	Невідомо
	Псевдолімфома шкіри	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості[2] (в тому числі такі симптоми, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, відхилення показників крові та печінки від норми, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, поліорганна недостатність)	Дуже рідко
Розлади з боку психіки	Агресія, роздратованість	Часто
	Сплутаність свідомості, галюцинації, тики	Дуже рідко
	Кошмари	Невідомо
	Тики (моторні та/або фонетичні тики)	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[§]	Дуже часто
	Сонливість[†§], запаморочення[†§], тремор[†], безсоння[†], тривожний стан[§]	Часто
	Атаксія[†]	Нечасто
	Ністагм[†]	Рідко
	Нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів	Дуже рідко
	Асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідко
Розлади з боку органів зору	Диплопія[†], нечіткість зору[†]	Нечасто
	Кон’юнктивіт	Рідко
Розлади з боку травної системи	Нудота[†], блювання[†], діарея[†], сухість у роті[§]	Часто
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Печінкова недостатність, дисфункція печінки[4], підвищення показників функції печінки	Дуже рідко
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірний висип[5†§]	Дуже часто
	Алопеція	Нечасто
	Синдром Стівенса — Джонсона[§]	Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	Дуже рідко
	Реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами	Дуже рідко

Системи органів	Побічні реакції	Частота
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гематологічні порушення[1], включаючи нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію, агранулоцитоз	Дуже рідко
	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Гіпогаммаглобулінемія	Дуже рідко
	Лімфоденопатія[1]	Невідомо
	Псевдолімфома шкіри	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості[2] (в тому числі такі симптоми, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, відхилення показників крові та печінки від норми, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, поліорганна недостатність)	Дуже рідко
Розлади з боку психіки	Агресія, роздратованість	Часто
	Сплутаність свідомості, галюцинації, тики	Дуже рідко
	Кошмари	Невідомо
	Тики (моторні та/або фонетичні тики)	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[§]	Дуже часто
	Сонливість[†§], запаморочення[†§], тремор[†], безсоння[†], тривожний стан[§]	Часто
	Атаксія[†]	Нечасто
	Ністагм[†]	Рідко
	Нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів	Дуже рідко
	Асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідко
Розлади з боку органів зору	Диплопія[†], нечіткість зору[†]	Нечасто
	Кон’юнктивіт	Рідко
Розлади з боку травної системи	Нудота[†], блювання[†], діарея[†], сухість у роті[§]	Часто
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірний висип[5†§]	Дуже часто
	Алопеція	Нечасто
	Синдром Стівенса — Джонсона[§]	Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	Дуже рідко
	Реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами	Дуже рідко
Розлади з боку печінки та жовчовивідних шляхів	Печінкова недостатність, дисфункція печінки[4], підвищення показників функції печінки[§]	Дуже рідко
Розлади з боку скелетних м’язів та сполучної тканини	Артралгія[§]	Часто
	Вовчакоподібні реакції	Дуже рідко

Системи органів	Побічні реакції	Частота
Розлади з боку системи крові та лімфатичної системи	Гематологічні порушення[1], включаючи нейтропенію, лейкопенію, анемію, тромбоцитопенію, панцитопенію, апластичну анемію, агранулоцитоз	Дуже рідко
	Гемофагоцитарний лімфогістіоцитоз (див. розділ «Особливості застосування»)	Дуже рідко
	Гіпогаммаглобулінемія	Дуже рідко
	Лімфоденопатія[1]	Невідомо
	Псевдолімфома шкіри	Невідомо
Розлади з боку імунної системи	Синдром гіперчутливості[2] (в тому числі такі симптоми, як лихоманка, лімфаденопатія, набряк обличчя, відхилення показників крові та печінки від норми, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові, поліорганна недостатність)	Дуже рідко
Розлади з боку психіки	Агресія, роздратованість	Часто
	Сплутаність свідомості, галюцинації, тики	Дуже рідко
	Кошмари	Невідомо
	Тики (моторні та/або фонетичні тики)	Невідомо
Розлади з боку нервової системи	Головний біль[§]	Дуже часто
	Сонливість[†§], запаморочення[†§], тремор[†], безсоння[†], тривожний стан[§]	Часто
	Атаксія[†]	Нечасто
	Ністагм[†]	Рідко
	Нестійкість, розлади руху, загострення хвороби Паркінсона[3], екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз[†], збільшення частоти нападів	Дуже рідко
	Асептичний менінгіт (див. розділ «Особливості застосування»)	Рідко
Розлади з боку органів зору	Диплопія[†], нечіткість зору[†]	Нечасто
	Кон’юнктивіт	Рідко
Розлади з боку травної системи	Нудота[†], блювання[†], діарея[†], сухість у роті[§]	Часто
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини	Шкірний висип[5†§]	Дуже часто
Розлади з боку скелетних м’язів та сполучної тканини	Печінкова недостатність, дисфункція печінки[4], Алопеція[§]	Дуже рідко
	Артралгія[§]	Часто
	Синдром Стівенса — Джонсона	Рідко
	Токсичний епідермальний некроліз	Дуже рідко
	Реакція на ліки з еозинофілією та системними проявами	Дуже рідко
Розлади з боку жовчовивідних шляхів	Збільшення показників функції печінки	Нечасто
	Вовчакоподібні реакції	Дуже рідко
Загальні розлади та реакції в місці введення	Стомлюваність[†], біль[§], біль у спині[§]	Часто

[1] Гематологічні відхилення та лімфоденопатія можуть бути як пов’язані, так і не пов’язані з синдромом гіперчутливості (див. «Розлади з боку імунної системи»).

[2] Також повідомлялося про висип як частину синдрому гіперчутливості, який супроводжувався різноманітними системними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, відхилення у параметрах крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості та у поодиноких випадках може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфоаденопатія) можуть з’являтися навіть за відсутності шкірного висипу. За наявності таких симптомів пацієнта слід негайно обстежити та, за відсутності інших причин, відмінити прийом Ламітрилу.

[3] Ці реакції спостерігалися в клінічній практиці при інших клінічних станах.

Було відзначено, що ламотриджин може погіршувати симптоми паркінсонізму в пацієнтів із хворобою Паркінсона, також є окремі повідомлення про екстрапірамідні ефекти та хореоатетоз у пацієнтів без цього стану.

[4] Порушення функції печінки зазвичай асоціюється з реакціями гіперчутливості, але описані окремі випадки без виражених симптомів гіперчутливості.

[5] У клінічних дослідженнях серед дорослих шкірний висип спостерігався у 8–12 % пацієнтів, що приймали ламотриджин, та у 5–6 % пацієнтів, що приймали плацебо. Висип був причиною відміни препарату в 2 % пацієнтів. Шкірний висип мав макуло-папульозний характер, найчастіше виникав протягом восьми тижнів від початку лікування та зникав після відміни Ламітрилу (див. розділ «Особливості застосування»). Повідомлялося про виникнення тяжких потенційно небезпечних для життя шкірних реакцій, включаючи синдром Стівенса—Джонсона, токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаєлла) та реакцію на ліки з еозинофілією та системними проявами (DRESS). Хоча більшість пацієнтів після відміни ламотриджину одужують, у деяких пацієнтів залишаються необоротні рубці; у рідкісних випадках ці синдроми призводили до смерті (див. розділ «Особливості застосування»).

Загальний ризик виникнення шкірного висипу, вочевидь, тісно пов’язаний із:

- високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням доз, рекомендованих у схемі

збільшення дозування при терапії ламотриджином (див. розділ «Спосіб застосування та дози»);

- паралельним застосуванням вальпроату (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Також повідомлялося, що шкірний висип є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різними системними симптомами (див. «Розлади з боку імунної системи»).

Є повідомлення про зниження мінеральної щільності кісткової тканини, остеопенію, остеопороз та переломи у пацієнтів, які перебувають на тривалій терапії ламотриджином. Механізм впливу ламотриджину на кістковий метаболізм не визначено.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

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

Упаковка.

Таблетки по 25 мг по 30 таблеток у флаконах.

Таблетки по 100 мг або 150 мг по 60 таблеток у флаконах.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк. / Pharmascience Inc.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності

6111 Роялмаунт Авеню, 100, Монреаль, Квебек H4P 2T4, Канада/

6111 Royalmount Avenue, 100, Montreal, Quebec H4P 2T4, Canada.