

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
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 (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.

Фармакотерапевтична група.

Протиепілептичні засоби. Ламотриджин. Код АТС N03A X09.

Клінічні характеристики.**Показання.**

Епілепсія

Дорослі та діти старше 12 років:

– монотерапія та додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто.

Діти віком від 2 до 12 років:

– додаткова терапія епілепсії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також асоційованих із синдромом Леннокса-Гасто (лікування розпочинають із додаткової терапії. Після досягнення контролю нападів прийом допоміжних препаратів можна припинити і продовжити терапію Ламітрилом);

– монотерапія типових малих епілептичних нападів.

Біполярні розлади

Дорослі віком 18 років і старше:

– для запобігання випадкам емоційних порушень (депресія, манія, гіпоманія, змішані стани) у хворих на біполярні розлади.

Протипоказання.

Ламітрил протипоказаний хворим із підвищеною чутливістю до ламотриджину або до будь-якого компонента препарату.

Спосіб застосування та дози.

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

Ламітрил приймають перорально незалежно від прийому їжі.

Не слід перевищувати рекомендовану початкову дозу ламотриджину, як і рекомендований об'єм збільшення дози. При швидкому підвищенні дози у процесі її підбору відзначається підвищення частоти серйозних дерматологічних ускладнень.

Епілепсія

Дорослі і діти віком старше 12 років

Монотерапія

Початкова доза ламотриджину становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім призначають у дозі 50 мг на добу протягом наступних 2 тижнів, надалі дозу підвищують на 50-100 мг кожні 1-2 тижні до досягнення оптимального ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 500 мг на добу.

Комбінована терапія

Для пацієнтів, які приймають вальпроат натрію (у тому числі в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза ламотриджину становить 25 мг через день протягом 2 тижнів, потім – по 25 мг щодня протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу підвищують (не більш ніж на 25-50 мг кожні 1-2 тижні) до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 100-200 мг на добу в 1-2 прийоми.

Хворим, які приймають протиепілептичні препарати – індуктори печінкових ферментів (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон) у сполученні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), ламотриджин призначають у початковій дозі 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів,

потім – по 100 мг на добу протягом 2 тижнів. Після цього дозу підвищують (не більш ніж на 100 мг кожні 1-2 тижні) до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 200-400 мг на добу в 2 прийоми. Для деяких пацієнтів може знадобитися доза 700 мг на добу.

Діти віком до 12 років

Для дітей, які приймають вальпроат натрію (у тому числі в комбінації з іншими протиепілептичними препаратами), початкова доза ламотриджину – 0,15 мг/кг маси тіла

1 раз на день протягом 2 тижнів, потім – 0,3 мг/кг маси тіла 1 раз на день протягом наступних 2 тижнів. Після цього дозу підвищують (не більш ніж на 0,3 мг/кг маси тіла кожні 1-2 тижні) до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 1-5 мг/кг маси тіла на добу в 1-2 прийоми (максимальна добова доза – 200 мг на день).

Діти, які приймають протиепілептичні препарати – індуктори печінкових ферментів (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон) у сполученні з іншими протиепілептичними препаратами або без них (за винятком вальпроату натрію), ламотриджин призначають у початковій дозі 0,6 мг/кг маси тіла на добу в 2 прийоми протягом 2 тижнів, потім – 1,2 мг/кг маси тіла на добу протягом 2 тижнів. Після цього дозу підвищують (не більш ніж на 1,2 мг/кг маси тіла кожні 1-2 тижні) до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайна підтримуюча доза становить 5-15 мг/кг маси тіла на добу в 2 прийоми.

Для пацієнтів, які приймають протиепілептичні препарати з невідомим впливом на фармакокінетику ламотриджину, слід застосовувати схему підвищення дози, що рекомендується для одночасного застосування з вальпроатом натрію.

Відміна супутніх протиепілептичних препаратів

Відміну супутніх протиепілептичних препаратів проводять протягом 5 тижнів, знижуючи дозу щотижня на 20 % від початкової. Однак за клінічними показаннями таке зниження дози можна проводити і повільнішими темпами. Протягом цього періоду дозування ламотриджину буде визначатися тим, якою мірою супутній препарат, що відміняється, впливає на фармакокінетику ламотриджину. При цьому необхідно враховувати також і загальноклінічну відповідь хворого на проведену терапію. Відміна препаратів – індукторів метаболізуючих ферментів печінки (карбамазепіну, фенітоїну, фенобарбіталу і примідону) призведе до подвоєння часу напіввиведення для ламотриджину. За таких умов може стати необхідним зниження дози ламотриджину.

Навпаки, при відміні протиепілептичних препаратів, що не є такими індукторами, наприклад, вальпроат натрію, час напіввиведення для ламотриджину буде знижуватися, через те може знадобитися підвищення дози ламотриджину.

Біполярні розлади

Пацієнти віком старше 18 років

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

Застосування ламотриджину відбувається шляхом поступового нарощування дози препарату – 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 таких випадках до кінця не встановлена.

Додаткова терапія з препаратами – інгібіторами ферментів печінки (наприклад, вальпроат натрію.)

Початкова доза ламотриджину становить 12,5 мг (25 мг через день) протягом 2 тижнів, потім 25 мг 1 раз на добу наступні 2 тижні. Дозу збільшують до 50 мг на добу за

1-2 прийоми на 5-й тиждень. Звичайна підтримуюча доза для досягнення оптимальної відповіді 100 мг на добу за 1-2 прийоми. Однак дозу можна збільшити до максимальної 200 мг на добу, залежно від клінічної відповіді.

Додаткова терапія з препаратами – індукторами печінкових ферментів (наприклад, карбамазепін, фенобарбітал) у пацієнтів, які не приймають вальпроат натрію.

Початкова доза ламотриджину становить 50 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім

100 мг на добу в 2 прийоми наступні 2 тижні. Дозу збільшують до 200 мг на добу в

2 прийоми на 5-й тиждень. Доза може бути збільшена до 300 мг на добу на 6-й тиждень, однак звичайна підтримуюча доза для досягнення оптимальної відповіді – 400 мг на добу в 2 прийоми, що може бути призначена з 7-го тижня.

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

Початкова доза становить 25 мг 1 раз на добу протягом 2 тижнів, потім 50 мг на добу в

1-2 прийоми наступні 2 тижні. Дозу збільшують до 100 мг на добу на 5-й тиждень. Звичайна підтримуюча доза ламотриджину – 200 мг на добу в 1-2 прийоми з 6-го тижня, однак, залежно від клінічної відповіді, можна застосовувати ламотриджин в межах від 100 до 400 мг на добу в 1-2 прийоми.

Після досягнення необхідної підтримуючої дози інші психотропні препарати можуть бути відмінені.

Відміна супутніх психотропних або протиепілептичних засобів при біполярних розладах:

– Відміна препаратів – інгібіторів ферментів (наприклад, вальпроат натрію). Необхідно в 1-й тиждень подвоїти підтримуючу дозу, не перевищуючи 100 мг на тиждень, наприклад, підтримуюча доза 100 мг на добу буде збільшена до 200 мг на добу. З 2-го тижня підтримуюча доза ламотриджину становить 200 мг на добу в 2 прийоми і зберігається на цьому рівні після відміни вальпроату натрію.

– Відміна препаратів – індукторів печінкових ферментів (наприклад, карбамазепін). Дозу ламотриджину необхідно поступово зменшувати протягом 3 тижнів після відміни препаратів – індукторів печінкових ферментів. Зниження залежить від вихідної підтримуючої дози ламотриджину. Наприклад при підтримуючій дозі ламотриджину 400 мг на добу в 1-й тиждень, на 2-й тиждень доза становить 300 мг на добу, а з 3-го тижня – 200 мг на добу. При підтримуючій дозі в 1-й тиждень 300 мг на добу, з 2-го тижня доза – 225 мг на добу, а з 3-го тижня – 150 мг на добу. При підтримуючій дозі 200 мг на добу, з 2-го тижня доза – 150 мг на добу, з 3-го тижня 100 мг на добу.

– Відміна інших психотропних або протиепілептичних засобів, фармакокінетична взаємодія яких з ламотриджином невідома (наприклад, літій, бупропіон). У такому випадку варто підтримувати дозу, отриману при підвищенні дози – 200 мг на добу в

2 прийоми (у межах від 100 до 400 мг). При необхідності з 3-го тижня дозу можна збільшити до 400 мг на добу.

Додаткове призначення інших психотропних або протиепілептичних засобів:

– Призначення препаратів – інгібіторів ферментів печінки (наприклад, вальпроат натрію). Зміна дозування ламотриджину залежить від вихідної підтримуючої дози ламотриджину. При вихідній підтримуючій дозі ламотриджину 200 мг, або 300 мг, або 400 мг на добу в 1-й тиждень дозу знижують вдвічі, що становить 100 мг/150 мг/200 мг на добу відповідно і далі підтримують на такому рівні.

– Призначення препаратів – індукторів печінкових ферментів (наприклад, карбамазепін) у хворих, які не приймають вальпроат натрію.

При прийомі ламотриджину 200 мг/150 мг/100 мг на добу з 2-го тижня дозу збільшують, збільшена доза становить 300/225/150 мг на добу відповідно, а з 3-го тижня підтримуюча доза становить 400/300/200 мг на добу відповідно.

– Призначення психотропних або протиепілептичних препаратів, взаємодія яких з ламотриджином невідома (наприклад, літій, бупропіон). У такому випадку варто підтримувати дозу, яка досягнута після режиму підвищення дози – 200 мг на добу (у межах від 100 до 400 мг на добу).

Відміна Ламітрилу у лікуванні хворих з біполярними розладами.

Згідно з проведеними дослідженнями, припиняти прийом препарату можна одразу, без поступового зменшення дози.

Загальні рекомендації з дозування для особливих груп пацієнтів.

Жінки, які приймають гормональні контрацептиви:

– а) початок лікування ламотриджином пацієнтів, які вже приймають гормональні контрацептиви.

Хоча пероральні контрацептиви збільшують кліренс ламотриджину, вносити корективи до схеми збільшення дози ламотриджину у разі прийому лише гормональних контрацептивів потреби немає. Дозу збільшують за рекомендованою схемою у випадках, коли ламотриджин додається до вальпроату (інгібітора глюкуронізації ламотриджину) або до індуктора глюкуронізації ламотриджину, або ламотриджин додається при відсутності вальпроату або індуктора глюкуронізації ламотриджину;

– б) початок курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде збільшити удвічі. Рекомендується, щоб від початку лікування гормональними контрацептивами доза ламотриджину збільшувалась від 50 до 100 мг/день кожного тижня відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування. Збільшення дози не має перевищувати зазначений рівень, якщо тільки згідно з клінічною відповіддю на лікування таке збільшення дози не буде необхідне;

– в) припинення курсу лікування гормональними контрацептивами у пацієнтів, які вже приймають підтримуючі дози ламотриджину і не приймають індуктори глюкуронізації ламотриджину.

Підтримуючу дозу ламотриджину у більшості випадків треба буде зменшити на 50 %. Рекомендується добу дозу ламотриджину зменшувати поступово від 50 до 100 мг кожного тижня (не більше 25 % загальної дози за тиждень) протягом 3 тижнів, якщо відповідно до індивідуальної клінічної відповіді на лікування не буде зазначено інакше.

Хворі літнього віку (старше 65 років).

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

Печінкова недостатність.

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

Ниркова недостатність.

При призначенні хворим з нирковою недостатністю слід дотримуватись обережності. При лікуванні

хворих з термінальною стадією ниркової недостатності початкова доза ламотриджину базується на індивідуальній схемі антиепілептичного лікування, при лікуванні хворих зі значною нирковою недостатністю слід зменшувати підтримуючу дозу ламотриджину.

Повторний початок лікування.

Коли пацієнтові, який припинив лікування, призначають повторний початок лікування, потрібно чітко встановити необхідність збільшення дози, тому що існує ризик виникнення висипань через з високу початкову дозу та перевищення рекомендованої схеми підвищення дози ламотриджину. Чим більший інтервал між часом прийому попередньої дози, тим більше уваги треба приділити режиму збільшення дози до рівня підтримуючої дози. Коли інтервал після припинення прийому ламотриджину перевищив у п'ять разів час напіввиведення, дозу ламотриджину збільшують до підтримуючої дози відповідно до існуючої схеми.

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

Побічні реакції.

Побічні реакції при застосуванні ламотриджину мають слабо виражений характер, розвиваються протягом перших двох тижнів терапії і минають після припинення прийому препарату. Оскільки ламотриджин, як правило, призначали у сполученні з іншими протиепілептичними препаратами, важко виділити ті побічні реакції, які пов'язані виключно з дією ламотриджину.

Для оцінки частоти виникнення побічних реакцій використовувалась така класифікація:

дуже часті $\geq 1/10$, *часті* від $\geq 1/100$ до $< 1/10$, *нечасті* від $\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$,

рідкі від $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$, *поодинокі* $< 1/10\ 000$.

Порушення з боку шкіри та підшкірної клітковини.

Дуже часті: шкірні висипання.

Рідкі: синдром Стівенса-Джонсона.

Поодинокі: токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайєлла).

Іноді при застосуванні ламотриджину можуть розвиватися серйозні шкірні реакції, які найчастіше виникають протягом перших 8 тижнів з початку лікування та зникають після відміни препарату. Хоча найчастіше ці реакції минають після відміни препарату, у деяких випадках можуть зберігатися необоротні рубцеві зміни на шкірі та відзначено кілька летальних випадків.

У дітей ризик виникнення серйозних шкірних висипань вищий, ніж у дорослих. У дітей перші ознаки шкірних висипань можна помилково прийняти за інфекцію, тому лікарям слід приділити увагу можливості розвитку побічної дії на препарат у дітей, у яких протягом перших 8 тижнів терапії виникають висипання та пропасниця.

Дані клінічних спостережень свідчать про те, що шкірні реакції частіше розвиваються у хворих, які отримують вальпроєву кислоту або протиепілептичні препарати, що не є індукторами метаболізуючих ферментів печінки, і пов'язані з високими початковими дозами ламотриджину та перевищенням рекомендованої схеми збільшення доз.

Порушення з боку імунної системи.

Поодинокі: синдром гіперчутливості, включаючи такі симптоми як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки, дисемінована внутрішньосудинна коагуляція (ДВК) та поліорганної недостатності.

Порушення з боку крові і лімфатичної системи.

Поодинокі: нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз, лімфаденопатія.

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

Психічні порушення.

Часті: дратівливість.

Нечасті: агресивність, депресія, тривожний стан.

Поодинокі: тик, галюцинації та сплутаність свідомості.

Порушення з боку нервової системи.

Під час монотерапії (за даними клінічних досліджень).

Дуже часті: головний біль, запаморочення.

Часті: сонливість, безсоння, тремор.

Нечасті: атаксія, загострення судомних нападів, порушення координації, мови та пам'яті,

За іншими клінічними даними.

Дуже часті: сонливість, атаксія, головний біль, запаморочення.

Часті: ністагм, тремор, безсоння.

Поодинокі: асептичний менінгіт, тривожне збудження, втрата рівноваги, рухові розлади, загострення хвороби Паркінсона, екстрапірамідні ефекти, хореоатетоз, збільшення частоти нападів.

Порушення з боку органа зору.

Дуже часті: диплопія, зниження гостроти зору.

Рідкі: кон'юнктивіт.

Порушення з боку шлунково-кишкового тракту.

Часті: нудота, блювання, діарея, сухість у роті.

Нечасті: диспепсія, запор, хвороби зубів, біль у животі.

Порушення з боку печінки.

Поодинокі: підвищення показників функціональних печінкових тестів, порушення функції печінки, печінкова недостатність. Порушення функції печінки зазвичай зустрічається у зв'язку з реакціями гіперчутливості.

Порушення кістково-м'язової системи та сполучних тканин.

Рідкі: міалгія, артралгія, випадкові травми, больові відчуття, біль у спині, у ділянці ший.

Поодинокі: симптоми системного червоного вовчака.

Інші порушення.

Часті: стомлюваність.

Нечасті: пропасниця, інфекції, грипоподібний синдром, нездужання, риніт, фарингіт, порушення дихання, дисменорея, порушення менструального циклу, вагініт.

Запаморочення, диплопія, атаксія і порушення зору частіше реєструються у хворих, які одержують карбамазепін у сполученні з ламотриджином. Розвиток цих побічних реакцій залежить від дози препарату. Зазначені симптоми можуть зникати при зниженні добової дози чи зміні схеми прийому супутніх препаратів.

Побічні реакції, пов'язані з припиненням лікування.

Часті: шкірний висип, запаморочення, головний біль, атаксія, нудота, диплопія, сонливість, загострення судомних нападів, астенія, порушення зору.

Серйозні побічні реакції, що потребують припинення лікування.

Часті: серйозні шкірні прояви, астенія, головний біль, нудота, блювання. Такі ускладнення частіше зустрічалися, якщо збільшення дози проводилось у прискореному режимі, а також при сполучному застосуванні ламотриджину з вальпроєвою кислотою або протиепілептичними препаратами, що не є індукторами метаболізуючих ферментів печінки.

Поодинокі – синдром гіперчутливості.

Часті: шкірний висип, нудота, порушення координації, сонливість, депресія, нездужання.

У хворих літнього віку побічні реакції, що потребують відміни препарату, відзначалися з тією же самою частотою, що і в інших хворих.

Передозування.

При одноразовому прийомі ламотриджину в дозах, що перевищують у 10-20 разів максимальні терапевтичні, спостерігають ністагм, атаксію, порушення свідомості, кому. При цьому необхідні госпіталізація, промивання шлунка, прийом активованого вугілля, застосування відповідної підтримуючої терапії.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Інформації щодо безпеки застосування Ламітрилу під час вагітності недостатньо. Але, як і більшість препаратів, Ламітрил не слід застосовувати під час вагітності, тому при призначенні препарату вагітним жінкам варто зважувати можливу користь від такої терапії та можливий потенційний ризик для плода.

Годування груддю. Інформація щодо застосування Ламітрилу під час годування груддю недостатня. Ламотриджин проникає у грудне молоко в концентрації близько 40-60 % від вмісту препарату в сироватці крові. Дані поодиноких спостережень за жінками, які годують груддю і які застосовували ламотриджин, показали, що концентрація ламотриджину в сироватці крові грудних дітей у такому випадку може досягти рівня, при якому можливі прояви фармакологічного ефекту. Годування груддю при застосуванні ламотриджину не рекомендовано.

Діти.

Препарат не рекомендується застосовувати дітям віком до 2 років. Ламітрил не призначають дітям і підліткам з біполярними розладами у віці молодше 18 років.

Ламітрил можна застосовувати для лікування дітей лише в тому випадку, якщо рекомендовані дози, які виходять із індивідуальних доз, будуть кратні доступним дозам таблеток. При цьому ці дози не повинні перевищувати доз, розрахованих на масу тіла хворих дітей.

Дітям, яким діагноз епілепсія встановлено вперше, розпочинати з монотерапії Ламітрилом не рекомендується.

Особливості застосування.***Шкірні висипання.***

Протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотриджином може виникати побічна дія з боку шкіри у вигляді висипань. У більшості випадків висипання є помірні і минають без лікування, однак повідомлялося про виникнення тяжких шкірних реакцій, що потребували госпіталізації та припинення лікування. До них належали випадки висипань, які потенційно загрожують життю, такі, як синдром Стівена-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз.

У дорослих, які брали участь у дослідженнях із застосуванням сучасних рекомендацій з дозування ламотриджину, частота тяжких шкірних висипань становить приблизно 1 на 500 хворих на епілепсію. Приблизно у половини цих випадків діагностувався синдром Стівена-Джонсона (1 на 1000).

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

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

За даними досліджень, частота випадків висипань, що призводили до госпіталізації, у дітей варіює від 1 на 300 до 1 на 100 хворих. У дітей перші ознаки шкірних висипань можуть бути помилково сприйняті за інфекцію, тому лікарям слід приділити увагу можливості розвитку побічної реакції на препарат у дітей, в яких виникають висипання і гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

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

З обережністю слід застосовувати ламотриджин для лікування хворих, які мали алергію або висипання при застосуванні інших антиепілептичних препаратів в анамнезі, оскільки частота появи помірних висипань після лікування ламотриджином у цієї групи пацієнтів була у три рази вищою, ніж у групі без такого анамнезу.

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

Також повідомлялось, що шкірні висипання є частиною синдрому гіперчутливості, який супроводжується різноманітними системними синдромами, що включають гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни крові та порушення функції печінки. Синдром може мати різні ступені тяжкості і зрідка може призводити до дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові та поліорганної недостатності. Важливо відзначити, що ранні ознаки гіперчутливості (наприклад, гарячка та лімфаденопатія) можуть виникати навіть при відсутності шкірних висипань. При наявності таких симптомів пацієнта слід негайно оглянути та, при відсутності інших причин, припинити прийом препарату.

Клінічні погіршення та суїцидальний ризик.

Від 25 до 50 % пацієнтів із біполярними розладами мають щонайменше одну суїцидальну спробу та вони можуть відчувати погіршення симптомів депресії та/або появу суїцидальних намірів та поведінки (суїцидальність), незалежно від того, застосовували вони препарати для лікування біполярного розладу, зокрема ламотриджин, чи ні. Також є дані, що пацієнти, хворі на епілепсію, мають підвищений ризик суїцидальності.

За пацієнтами, які лікуються ламотриджином 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 думку, у молодих та пацієнтів, які демонстрували значною мірою суїцидальні наміри до початку лікування, може бути більший ризик появи суїцидальних думок або суїцидальних спроб, що буде вимагати уважного спостереження під час лікування.

Пацієнтів (та осіб, які доглядають за пацієнтами) необхідно попередити про необхідність спостереження за будь-яким погіршенням їхнього стану (включаючи появу нових симптомів) та/або появою суїцидальних намірів/поведінки або схильністю до самоушкодження для того, щоб негайно звернутись по медичну допомогу при виникненні цих симптомів.

При цьому слід оцінити ситуацію та внести відповідні зміни до терапевтичного режиму, що включає можливе припинення лікування у пацієнтів з проявами клінічного погіршення (включаючи появу нових симптомів) та/або появу суїцидальних намірів/поведінки, особливо якщо ці симптоми є тяжкими, виникають раптово і не є частиною вже існуючих симптомів.

Частота випадів суїцидальних намірів і поведінки була оцінена внаслідок сукупного аналізу плацебоконтрольованих клінічних досліджень ламотриджину із залученням загалом 6467 пацієнтів із низкою показань.

У підгрупі хворих із біполярними розладами частота таких випадків у числовому відношенні, але не статистично значимо, була більша при застосуванні ламотриджину (29/1212 [2,4 %]) порівняно з плацебо (19/1054 [1,8 %]). За даними сукупного аналізу психіатричних показань, такі випадки частіше виникали протягом першого місяця терапії у хворих, які лікувались ламотриджином. Поведінкові випадки частіше виникали у чоловіків.

У підгрупі хворих на епілепсію не було виявлено статистично значущої різниці у частоті таких випадків при застосуванні ламотриджину порівняно з плацебо. Незважаючи на те, що кількість випадків суїцидальних намірів і поведінки була досить низкою (6/1073 [0,6 %]) при застосуванні ламотриджину та 2/805 (0,3 %) – при застосуванні плацебо, щоб дозволити провести певне порівняння між групами лікування, відносний рівень, отриманий за даними цього аналізу ламотриджину, знаходиться у відповідності з можливим ефектом, притаманним цьому класу препаратів, про який було повідомлено Агенцією з лікарських засобів та продуктів харчування США (FDA) на основі проведеного цією Агенцією мета-аналізу 11 протисудомних препаратів, включаючи ламотриджин.

Гормональні контрацептиви.

Вплив гормональних контрацептивів на ефективність ламотриджину.

Були отримані дані, що комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг збільшує виведення ламотриджину приблизно вдвічі, що, у свою чергу, зменшує рівень ламотриджину. Для отримання максимального терапевтичного ефекту в більшості випадків треба буде збільшити (шляхом титрації) підтримуючу дозу ламотриджину (вдвічі). У жінок, які ще не приймають препарати-індуктори

глюкуронізації ламотриджину і вже приймають гормональні контрацептиви (з тижневою перервою між курсами), може спостерігатись поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви. Це підвищення буде більшим, якщо дозу ламотриджину збільшити за день до або протягом тижневої перерви. Тому жінки, які розпочинають приймати пероральні контрацептиви або закінчують курс застосування пероральних контрацептивів, повинні постійно перебувати під наглядом лікаря і в 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 щодо вивчення взаємодії, в якому брали участь

16 здорових добровольців, було виявлено незначне збільшення виведення левоноргестрелю та зміни рівня фолікулостимулюючого та лютеїнізуючого гормонів у сироватці у випадку, коли ламотриджин застосовувався разом з гормональними контрацептивами (комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг). Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий. Але не можна відкидати можливості, що у деяких пацієнтів, які одночасно приймають ламитриджин і гормональні контрацептиви, ці зміни призводять до зниження ефективності останніх. Тому пацієнтам своєчасно повідомляти про зміни в менструальному циклі, наприклад, про появу раптової кровотечі.

Дигідрофолатредуктаза.

Ламітрил є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому при тривалому застосуванні можливий його вплив на метаболізм фолатів. Однак при тривалому застосуванні не відбувалося будь-яких істотних змін кількості гемоглобіну, середнього об'єму еритроцитів, концентрації фолатів у сироватці та еритроцитах протягом 1 року та концентрації фолатів в еритроцитах протягом 5 років.

Ниркова недостатність.

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

Пацієнти, які приймають інші препарати, що містять ламотриджин.

Ламітрил не призначають пацієнтам, які вже лікуються будь-яким іншим препаратом, що містить ламотриджин.

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 висипань), дозу препарату слід зменшувати поступово, не менше 2 тижнів.

За даними літератури, тяжкі епілептичні напади можуть спричиняти рабдоміоліз, поліорганну недостатність і синдром дисемінованого внутрішньо судинного згортання крові, інколи з летальним кінцем. Аналогічні випадки можливі і на фоні лікування Ламітрилом.

Біполярні розлади.

Діти і підлітки молодше 18 років.

Лікування антидепресантами пов'язано з підвищеним ризиком суїцидальних намірів та поведінки у дітей та підлітків з великими депресивними розладами та іншими психічними розладами.

Фертильність.

Призначення Ламітрилу в репродуктивних дослідженнях на тваринах не порушувало фертильність. Даних про вплив Ламітрилу на фертильність людей немає.

Тератогенність.

Ламітрил є слабким інгібітором дигідрофолат-редуктази. Теоретично існує ризик уроджених вад плода людини, якщо під час вагітності жінка використовує для лікування препарати – інгібітори фолатів. Однак репродуктивні токсикологічні дослідження Ламітрилу на тваринах у дозах, що перевищували терапевтичні дози для людей, не виявили тератогенного ефекту.

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

У період лікування Ламітрилом можливі запаморочення та диплопія. Оскільки реакція на лікування протисудомними препаратами характеризується індивідуальними відмінностями, пацієнтам рекомендується проконсультуватися з лікарем стосовно можливості керування автомобілем і роботи з рухомими механізмами на фоні прийому Ламітрилу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Немає вірогідних доказів того, що ламотриджин може спричинити клінічно значущу стимуляцію або пригнічення окислювальних ферментів печінки, що беруть участь у метаболізмі лікарських засобів. Ламотриджин може індукувати власний метаболізм, однак цей ефект помірний і не має значних клінічних наслідків.

Вальпроат, який пригнічує мікосомальні ферменти печінки, уповільнює метаболізм ламотриджину і збільшує його період напіввиведення приблизно в два рази.

Протиепілептичні препарати (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), що індукують мікосомальні ферменти печінки, прискорюють метаболізм ламотриджину.

Є повідомлення про побічні явища з боку центральної нервової системи (запаморочення, атаксія, диплопія, зменшення гостроти зору та нудота) у пацієнтів, які отримували карбамазепін одночасно з ламотриджином. Ці явища зазвичай зникають при зменшенні дози карбамазепіну. Подібні ефекти проявились при дослідженні ламотриджину і оксакарбазепіну.

Протиепілептичні засоби (окскарбазепін, фелбамат, габапентин, леветирацитам, прегабалін, топірамат, зонізамід), які не пригнічують і не індукують печінкові ферменти, не впливають на фармакокінетику ламотриджину.

Хоча описані випадки зміни концентрації інших протиепілептичних препаратів у плазмі, контрольні дослідження показали, що ламотриджин не впливає на концентрацію в плазмі супутніх протиепілептичних засобів. Результати досліджень *in vitro* показали, що ламотриджин не впливає на зв'язування інших протиепілептичних препаратів з білками сироватки крові.

При одночасному застосуванні ламотриджину і глюконату літію фармакокінетика літію не змінювалась.

Застосування багаторазових пероральних доз бупропіону не мали статистично значущого впливу на фармакокінетику ламотриджину, при дослідженні спостерігались лише слабке підвищення рівня глюкуроніду ламотриджину.

За даними досліджень, оланзапін зменшував AUC і максимальну концентрацію ламотриджину в середньому на 24 % і 20 % відповідно. Такий виражений ефект у клінічній практиці відзначають рідко. Ламотриджин не впливає на фармакокінетику оланзапіну.

Багаторазові пероральні дози ламотриджину не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику рисперидону. При супутньому застосуванні рисперидону з ламотриджином повідомляли про виникнення сонливості.

Результати експериментів *in vitro* показали, що на формування первинного метаболіту ламотриджину, N-глюкуроніду, мінімальною мірою впливає амітриптилін, бупропіон, хлоназепам, флуоксетин, галоперидол або лоразепам. За даними вивчення метаболізму буфуралолу в мікосомах печінки людини можна визначити, що ламотриджин не зменшує кліренс препаратів, які метаболізуються головним чином за допомогою CYP 2D6. Результати дослідів *in vitro* дають підстави стверджувати, що на кліренс ламотриджину не можуть впливати клозапін, фенелзин, рисперидон, сертралін або тразодон.

Є дані, що комбінація етинілестрадіол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг збільшує виведення ламотриджину приблизно в два рази, що зменшує рівень ламотриджину, і може спостерігатися поступове тимчасове підвищення рівня ламотриджину під час тижневої перерви у прийомі контрацептивів. Ламотриджин не змінює концентрацію етинілестрадіолу і трохи зменшує концентрацію левоноргестрелу в плазмі після прийому пероральних контрацептивів. Вплив цих змін на овуляцію яєчників невідомий.

Рифампіцин впливає на рівень виведення (збільшує) і період напіврозпаду (зменшує) ламотриджину внаслідок індукції печінкових ферментів, відповідальних за глюкуронізацію.

За даними дослідження, лопінавір/ритонавір приблизно удвічі знижує плазменну концентрацію ламотриджину шляхом індукції глюкуронізації. У пацієнтів, які отримують супутню терапію рифампіцином, лопінавіром/ритонавіром слід застосовувати режим лікування, рекомендований для супутнього застосування ламотриджину відповідними індукторами глюкуронізації.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

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

Фармакокінетика.

Після перорального прийому препарат швидко та повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація у плазмі 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.

Фармацевтичні характеристики.

Основні фізико-хімічні властивості:

Таблетки 25 мг: таблетки білого або майже білого кольору у формі щита, з відбитком Р 25 з одного боку і з рисою – 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 рисою – 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 рисою – з іншого.

Термін придатності. 5 років.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С, у сухому, захищеному від світла і недоступному для дітей місці

Упаковка.

Таблетки по 25 мг по 30 таблеток у флаконах.

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

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Фармасайнс Інк., Канада.

Місцезнаходження. 6111 Роялмаунт Авеню, № 100, Монреаль, Квебек Канада. Н4Р 2Т4.