

**ЛАМОТРИКС
(LAMOTRIX)**

**Инструкция
по применению препарата**

Перед использованием лекарственного средства ЛАМОТРИКС вы должны проконсультироваться с врачом.

Внимательно прочитайте весь листок-вкладыш перед тем, как начать прием/использование этого лекарственного средства, так как он содержит важную для Вас информацию.

Для достижения оптимальных результатов лекарственное средство следует использовать, строго выполняя все рекомендации, изложенные в инструкции (листочке-вкладыше).

Сохраните этот листок-вкладыш. Возможно, Вам понадобится прочесть его снова.

Если у вас возникли вопросы, обратитесь к врачу.

Обратитесь к врачу, если Ваше состояние ухудшилось или улучшение не наступило после проведенного лечения.

Это лекарственное средство прописано только Вам. Не передавайте его другим лицам. Это может нанести им вред, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Торговое название препарата: Ламотрикс (Lamotrix).

Международное название препарата: Ламотриджин (Lamotrigine).

Состав:

Каждая таблетка содержит *активное вещество* – ламотриджин 25 мг, 50 мг и 100 мг соответственно и *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую (E460), натрия крахмалгликолят, оксид железа желтый (E172), повидон (E1201), магния стеарат (E572).

Описание:

Таблетки 25 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с печатью МС, диаметром около 6 мм.

Таблетки 50 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с разделительной риской, диаметром около 8 мм.

Таблетки 100 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с разделительной риской, диаметром около 9,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Прочие противосудорожные средства. Код АТС: N03AX09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Результаты фармакологических исследований говорят о том, что ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых и зависимых от активации натриевых каналов. Он подавляет устойчивые повторяющиеся разряды нейронов и тормозит высвобождение глутамата (нейротрансмиттера, играющего ключевую роль в запуске эпилептических припадков). Вероятно, что эти эффекты обеспечивают противосудорожные свойства ламотриджина. В отличие от этого, механизм, обеспечивающий терапевтический эффект ламотриджина при биполярном расстройстве, не установлен, хотя вероятно, что взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами имеет значение.

Фармакокинетика**Всасывание**

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация (C_{\max}) в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения C_{\max} слегка увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза).

Распределение

Ламотриджин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 55 %. Объем распределения (V_p) составляет 0,92-1,22 л/кг.

Метаболизм

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы.

Выведение

У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39 ± 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10 % препарата выводится почками в неизменном виде, около 2 % - кишечником. Клиренс и период полувыведения ($T_{1/2}$) не зависят от дозы. $T_{1/2}$, у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном назначении с вальпроатом.

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. $T_{1/2}$ обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45 - 50 ч при совместном назначении с вальпроатом.

У пациентов пожилого возраста клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены. При значительном снижении функции почек может потребоваться снижение дозы ламотриджина.

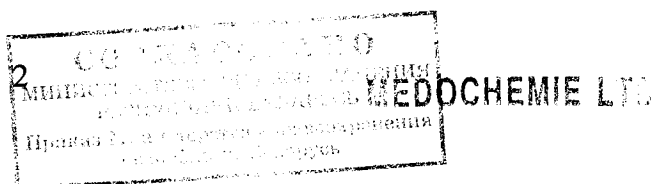
У пациентов со средней и тяжелой степенью печеночной недостаточности дозы ламотриджина должны быть уменьшены (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению**Эпилепсия****Взрослые и подростки (старше 12 лет)**

- монотерапия или дополнительная терапия парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические судороги;
- припадки при синдроме Леннокса-Гасто. Ламотрикс назначается в качестве дополнительной терапии при синдроме Леннокса-Гасто, но может быть и стартовым противоэпилептическим препаратом при этом синдроме.

Дети и подростки в возрасте от 2-х до 12 лет

- вспомогательная терапия парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические судороги и приступы при синдроме Леннокса-Гасто;
- монотерапия типичных малых эпилептических припадков.

Биполярные расстройства

Взрослые пациенты (18 лет и старше)

Предупреждение депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством I типа, испытывающих преимущественно депрессивные эпизоды.

Ламотрикс не предназначен для лечения острых маниакальных или депрессивных эпизодов.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотридину или какому-либо компоненту препарата.

Способ применения и дозы*Дозирование*

Если расчетная доза ламотридина (например, в лечении детей с эпилепсией или пациентов с нарушениями функции печени) не равна целой таблетке, то назначаемая доза принимается равной меньшему количеству целых таблеток.

Возобновление лечения

Врач, назначающий ЛАМОТРИКС, должен оценить необходимость наращивания дозы до поддерживающей у пациентов, возобновляющих лечение после его прекращения по любым причинам, поскольку риск развития тяжелых форм кожной сыпи связан с высокой стартовой дозой и превышением рекомендованного режима наращивания дозы (см. раздел «Меры предосторожности»). Чем больше интервал времени с момента приема предыдущей дозы, тем больше внимания следует уделять наращиванию дозы до достижения поддерживающей. Если период, свободный от приема ЛАМОТРИКС превышает 5 периодов полувыведения препарата (см. раздел «Фармакокинетика»), то дозу лекарственного средства ЛАМОТРИКС следует наращивать до поддерживающей по соответствующему графику. Не рекомендуется возобновлять лечение ЛАМОТРИКС у пациентов, прекративших его прием в связи с возникновением сыпи на ламотридин, если только потенциальная польза не превышает риск.

Эпилепсия

Рекомендуемый режим титрования дозы и поддерживающие дозы для взрослых и подростков старше 12 лет (таблица 1), а также для детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет приведены ниже (таблица 2). Нельзя превышать стартовую дозу и темпы наращивания дозы из-за риска кожной сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»).

Следует принять во внимание возможное влияние отмены или дополнительного назначения других сопутствующих антиконвульсантов и иных препаратов на фармакокинетику ламотридина (см. раздел «Лекарственное взаимодействие»).

Таблица 1. Рекомендованная схема лечения эпилепсии для взрослых и детей в возрасте старше 12 лет

Схема лечения	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	Поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг/сутки (1 раз в день)	50 мг/сутки (1 раз в день)	100-200 мг/сутки (один раз в день однократно или в два приема). Дозу можно повышать на 50-100 мг каждые одну-две недели до получения оптимального эффекта на поддерживающей дозе. Некоторым пациентам может потребоваться доза 500 мг/сут для достижения желаемого эффекта

Дополнительная терапия вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать вне зависимости от сопутствующей терапии другими препаратами	12,5 мг/сутки (прием по 25 мг через день)	25 мг/сутки (1 прием)	100 - 200 мг/сут (один раз в день однократно или в два приема). Дозу можно повышать на 25-50 мг каждые одну-две недели до получения оптимального эффекта на поддерживающей дозе.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать, если не применяются вальпроаты, но применяются: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир	50 мг/сут (один раз в день)	100 мг/сут (разделенная на два приема)	200 - 400 мг/сут (разделенные на два приема). Дозу можно повышать на 100 мг каждые одну-две недели до получения оптимального эффекта на поддерживающей дозе. У некоторых пациентов для достижения желаемого эффекта может понадобиться доза 700 мг/день.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать при одновременном приеме других лекарственных препаратов, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина.	25 мг/сут (один раз в день)	50 мг/сут (один раз в день)	100 — 200 мг/сут (один раз в день однократно или в два приема). Дозу можно повышать на 50 - 100 мг каждые одну - две недели до получения оптимального эффекта на поддерживающей дозе.
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.			

Таблица 2. Рекомендованная схема лечения эпилепсии для детей в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела/сутки)

Схема лечения	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов	0,3 мг/кг/сут (один раз в день или разделенные на два приема)	0,6 мг/кг/сут (один раз в день или разделенная на два приема)	1-10 мг/кг/сут (однако у некоторых пациентов для получения желаемого эффекта может потребоваться увеличение дозы до 15 мг/кг/сут). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые одну-две недели до достижения оптимального эффекта.
Дополнительная терапия вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать вне зависимости от сопутствующей терапии другими препаратами	0,15 мг/кг/сут* (один раз в день)	0,3 мг/кг/сут (один раз в день)	1-5 мг/кг/сут (один раз в день или разделенная на два приема). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 0,3 мг/кг/сут каждые одну - две недели до достижения оптимального эффекта.

			Максимальная суточная доза - 200 мг/сут.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать, если не применяются вальпроаты, но применяются: фенитоин, фенобарбитал, лопинавир/ритонавир	0,6 мг/кг/сут (разделенная на два приема)	1,2 мг/кг/сут (разделенная на два приема)	5-15 мг/кг/сут (один раз в день или в два приема). Доза может быть увеличена не более чем на 1,2 мг/кг каждые одну - две недели до достижения поддерживающей. Максимальная поддерживающая доза — 400 мг/сут.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Этот режим дозирования следует использовать при одновременном приеме других лекарственных препаратов, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина.	0,3 мг/кг/сут (один раз в день или разделенные на два приема)	0,6 мг/кг/сут (один раз в день или разделенная на два приема)	1-10 мг/кг/сут (один раз в день или разделенная на два приема). Доза может быть увеличена не более чем на 0,6 мг/кг каждые одну-две недели до достижения поддерживающей. Максимальная поддерживающая доза — 200 мг/сут.
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.			
<i>* Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1 мг или более, но менее 2 мг, то пациентам можно принимать Ламотрикс по 2 мг через день в течение первых 2-х недель, если менее 1 мг, Ламотрикс назначать не следует.</i>			

В зависимости от массы тела не всем детям может быть назначена эффективная рекомендуемая доза. Для таких детей доступны другие препараты ламотриджина. Для обеспечения поддерживающей терапевтической дозы необходимо следить за весом ребенка и корректировать дозу при его изменении.

Вполне вероятно, что у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет поддерживающая доза будет находиться на верхнем пределе рекомендуемого диапазона. Если контроль приступов эпилепсии достигается на вспомогательной терапии, то сопутствующие антиконвульсанты могут быть отменены, и пациент может продолжить монотерапию ламотриджином.

Дети младше 2 лет

Существуют ограниченные данные о безопасности и эффективности ламотриджина в качестве дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет. Нет сведений о терапии у детей младше 1 мес. Поэтому ламотриджин не рекомендуется применять у детей младше 2 лет. Если, тем не менее, исходя из клинической потребности такое решение принято - см. раздел «Меры предосторожности», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

Биполярное расстройство

Рекомендуемые поддерживающие дозы и режим титрования дозы для взрослых в возрасте от 18 лет приведен ниже в таблице. Переходный режим, в течение которого происходит титрование дозы до поддерживающей, длится 6 недель (Таблица 3). После этого другие психотропные препараты и/или антиконвульсанты могут быть отменены, если на то существуют клинические показания (Таблица 4). Корректировка дозы при добавлении других психотропных препаратов и/или антиконвульсантов также приведена ниже (Таблица 5). Не следует превышать стартовую дозу и темпы титрования дозы во избежание риска развития кожной сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»).

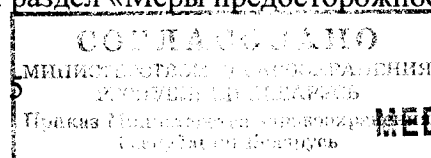


Таблица 3. Рекомендуемые поддерживающие суточные дозы и режимы титрования дозы при лечении биполярного расстройства.

Схема лечения	1–2-я недели	3–4-я недели	5-я неделя	Целевая поддерживающая доза (6-я неделя)
Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Этот режим дозирования следует применять при совместном назначении с препаратами, не оказывающими существенного влияния на глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг/сут (один раз в день)	50 мг/сут (один раз в день или разделенная на два приема)	100 мг/сут (один раз в день или разделенная на два приема)	200 мг/сут - обычная целевая поддерживающая доза (один раз в день или разделенная на два приема). В клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг/сут.
Дополнительная терапия вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Этот режим дозирования следует использовать вне зависимости от сопутствующей терапии другими препаратами	12,5 мг/сут (принимать по 25 мг через день)	25 мг/сут (один раз в день)	50 мг/сут (один раз в день или разделенная на два приема)	100 мг/сут — обычная целевая поддерживающая доза (один раз в день или разделенная на два приема). 200 мг/сут - максимальная доза, которая может быть назначена при клинической необходимости.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Этот режим дозирования следует использовать, если не применяются вальпроаты, но применяются: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир	50 мг/сут (один раз в день)	100 мг/сут (в два приема)	200 мг/сут (в два приема)	300 мг/сут на 6 неделе приема. Если необходимо, доза может быть увеличена для получения оптимального результата до 400 мг/сут на 7 неделе приема (разделенная на два приема).
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.				

* Целевая поддерживающая доза может изменяться в зависимости от клинического ответа.

Таблица 4. Поддерживающие стабилизирующие суточные дозы для лечения биполярного расстройства после отмены сопутствующих лекарственных средств.

Другие лекарственные средства могут быть отменены по схеме, приведенной ниже, если достигнута стабилизирующая суточная доза.

Схема лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина	1-я неделя (начало отмены)	2-я неделя	с 3-й недели*

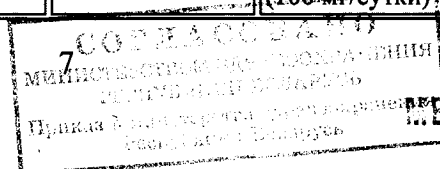
	(до отмены)			
Отмена вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
При отмене вальпроатов следует удвоить стабилизирующую дозу, но не более, чем на 100 мг/неделю.	100 мг/сут	200 мг/сут	Поддерживайте эту дозу (200 мг/сут), разделенную на два приема.	
	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут	Поддерживайте эту дозу (400 мг/сут)
Отмена индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
Этот режим дозирования следует использовать при отмене следующих препаратов: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир.	400 мг/сут	400 мг/сут	300 мг/сут	200 мг/сут
	300 мг/сут	300 мг/сут	250 мг/сут	150 мг/сут
	200 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут
Отмена лекарственных препаратов, не оказывающих существенного влияния на глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):				
Этот режим дозирования следует использовать при отмене других лекарственных препаратов, не оказывающих существенного влияния на глюкуронизацию ламотриджина.	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе титрования (200 мг/сут, разделенную на два приема; диапазон доз: 100 — 400 мг/сут.)			
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.				

* При необходимости доза может быть повышена до 400 мг/сутки.

Таблица 5. Поддерживающие стабилизирующие суточные дозы ламотриджина для лечения биполярного расстройства при последующем добавлении других лекарственных средств.

Клинический опыт по корректировке суточной дозы ламотриджина при назначении других препаратов отсутствует. Однако на основании проведенных исследований □ по взаимодействию могут быть даны следующие рекомендации:

Схема лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до добавления нового препарата)	1-я неделя (начало добавления)	2-я неделя	с 3-й недели
Добавление вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
Этот режим дозирования следует использовать при	200 мг	100 мг	Поддерживать эту дозу (100 мг/сутки)	



добавлении вальпроата вне зависимости от других назначенных препаратов.	300 мг	150 мг	Поддерживать эту дозу (150 мг/сутки)	
	400 мг	200 мг	Поддерживать эту дозу (200 мг/сутки)	
Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы ламотриджина у пациентов, не принимающих вальпроаты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):				
Этот режим дозирования следует использовать при добавлении других лекарственных препаратов, не включающих вальпроаты: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Добавление лекарственных препаратов, не оказывающих существенного влияния на глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»):				
Этот режим дозирования следует использовать при добавлении других лекарственных, не оказывающих существенного влияния на глюкуронизацию ламотриджина.	Поддерживать целевую дозу, достигнутую при титровании (200 мг/сутки, диапазон доз 100–400 мг)			
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.				

Отмена ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством

В клинических исследованиях не отмечено увеличения частоты, тяжести или изменения характера побочных реакций по сравнению с плацебо после резкой отмены ламотриджина. Таким образом, пациенты могут прекращать прием ламотриджина без поэтапного снижения дозы.

Дети и подростки до 18 лет

Ламотриджин не рекомендуется принимать детям до 18 лет ввиду отсутствия достаточных сведений по безопасности и эффективности (см. раздел «Меры предосторожности»).

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у отдельных групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

Применение комбинации этинилэстрадиола/левоноргестрела (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в два раза, что приводит к снижению его уровня. После титрования до достижения максимального терапевтического эффекта могут потребоваться более высокие (почти в два раза) поддерживающие дозы ламотриджина. Во время недели, свободной от приема гормональных контрацептивов, наблюдалось двукратное возрастание уровня ламотриджина. Таким образом, не исключены дозозависимые побочные реакции. Поэтому следует принять во внимание первоочередное использование контрацепции без недельного перерыва (например, непрерывной гормональной контрацепции или применения негормональных методов. См. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Начало гормональной контрацепции у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина. Поддерживающая доза ламотриджина в большинстве случаев должна быть увеличена

почти в два раза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Рекомендуется, чтобы с момента начала приема гормональных контрацептивов доза ламотриджина увеличивалась на 50-100 мг/сут каждую неделю в зависимости от индивидуального клинического ответа. Темп наращивания дозы не должен быть превышен, даже если он не обеспечивает клинического ответа. Как подтверждение того, что базовый уровень ламотриджина поддерживается, можно рассмотреть измерение уровня его сывороточной концентрации до и после начала гормональной контрацепции. При необходимости следует откорректировать дозу. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, которые предполагают одну неделю «безгормональной» терапии, следует определять уровень ламотриджина на третьей неделе активной терапии, то есть, с 15-го по 21-й дни приема контрацептива. Таким образом, в качестве контрацепции первого выбора следует рассматривать контрацептивы, не имеющие «безгормональной» недели (например, непрерывную гормональную контрацепцию или негормональные методы; см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прекращение приема гормональных контрацептивов у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина.

В большинстве случаев требуется снизить поддерживающую дозу ламотриджина на 50% (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Рекомендуется постепенно снижать суточную дозу ламотриджина на 50-100 мг каждую неделю (в количестве, не превышающем 25% от общей суточной дозы в неделю) на протяжении трех недель, если клиническая ситуация не определяет иное. Как подтверждение того, что базовый уровень ламотриджина поддерживается, можно рассмотреть измерение уровня его сывороточной концентрации до и после начала гормональной контрацепции. У женщин, желающих прекратить прием гормональных контрацептивов, которые предполагают одну неделю «безгормональной» терапии, следует определять уровень ламотриджина на третьей неделе активной терапии, то есть, с 15-го по 21-й дни приема контрацептива. Не следует брать пробы для оценки уровня ламотриджина на первой неделе после постоянного прекращения приема контрацептивов.

Начало приема ламотриджина у пациенток уже принимающих гормональные контрацептивы. Следует руководствоваться таблицами для обычного титрования дозы.

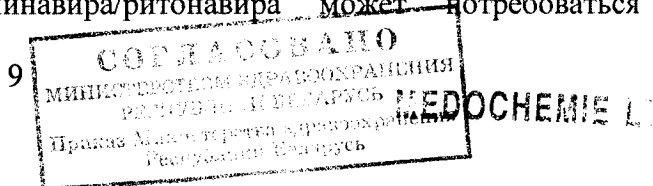
Начало и прекращение приема гормональных контрацептивов у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина. Корректировка рекомендуемых поддерживающих доз может не потребоваться.

Применение атазанавира/ритонавира

Не требуется корректировки рекомендуемых режимов титрования дозы при добавлении ламотриджина к существующей терапии атазанавиром/ритонавиром. У пациентов, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации, может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, если атазанавир/ритонавир добавляются, или уменьшение дозы, если прием атазанавира/ритонавира прекращается. Для определения необходимости в корректировке дозы ламотриджина следует определить его исходный плазменный уровень и уровень на второй неделе после начала или прекращения терапии атазанавиром/ритонавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Применение лопинавира/ритонавира

Не требуется корректировки рекомендуемых режимов титрования дозы при добавлении ламотриджина к существующей терапии лопинавиром/ритонавиром. Если пациент уже принимает поддерживающие дозы ламотриджина и не принимает индукторы глюкуронизации, при добавлении лопинавира/ритонавира может потребоваться



повышение дозы ламотриджина, или уменьшение дозы, если прием лопинавира/ритонавира прекращается. Для определения необходимости корректировки дозы ламотриджина следует определить его исходный плазменный уровень и уровень на второй неделе после начала или прекращения терапии лопинавиром/ритонавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Корректировки дозы не требуется. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе существенно не отличается (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с почечной недостаточностью

При назначении ламотриджина пациентам с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальная доза ламотриджина определяется сопутствующей лекарственной терапией. Может потребоваться снижение поддерживающей дозы пациентам с выраженной почечной недостаточностью (см. разделы «меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Как правило, начальная, нарастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной (степень В по Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжёлой (степень С по Чайлд-Пью) печёночной недостаточностью. Нарастающие и поддерживающие дозы должны быть откорректированы в соответствии с клиническим ответом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Если Вы забыли принять ЛАМОТРИКС, примите таблетку как можно скорее, пока не приблизилось время очередного приема. Если подошло время для приема следующей дозы лекарства, не принимайте пропущенную дозу. Нельзя удваивать дозировку лекарственного средства для компенсации пропущенной! Далее препарат применяется согласно рекомендованному режиму дозирования.

Меры предосторожности

Кожная сыпь

Сообщалось об опасных для жизни кожных реакциях, таких как синдром Стивенса-Джонсона (ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) при приеме ламотриджина.

- Пациенты должны быть предупреждены о признаках и симптомах и тщательно следить за кожными реакциями. В первые недели терапии существует наибольший риск появления ССД или ТЭН (Если о пациенте имеются такие сведения, то необходим индивидуальный подбор препарата).
- Если имеются симптомы ССД или ТЭН (например, прогрессирующая кожная сыпь, часто с пузырями и вовлечением слизистых), терапия ламотриджином должна быть прекращена. Наилучшие результаты в лечении ССД и ТЭН наблюдаются при ранней диагностике и немедленном прекращении приема подозреваемого лекарственного средства. Ранняя отмена связана с лучшим прогнозом.
- Если при применении ламотриджина развился ССД или ТЭН, то такому пациенту терапия ламотриджином никогда не должна возобновляться.

Имеются сообщения о побочных реакциях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, также известная как синдром гиперчувствительности (см. раздел «Побочное действие»).

У взрослых пациентов, включенных в исследования, в ходе которых ламотриджин применялся в соответствии с рекомендациями по дозированию, тяжелые кожные реакции наблюдались с частотой примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У больных с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 больных.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По данным исследований, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, больных эпилепсией, составляла от 1 на 300 до 1 на 100 детей. У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на ламотриджин, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии.

Кроме того, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»)
- сочетанным применением с вальпроатом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Осторожность необходима при назначении ламотриджина пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшийся как серьезная) при назначении ламотриджина пациентам с таким анамнезом была в три раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов. Если прием ламотриджина привел к развитию синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами, возобновлять прием ламотриджина нельзя. Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и печени и асептический менингит (см. раздел «Побочное действие»). Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

В большинстве случаев асептический менингит был обратимым. Симптомы прекращались при отмене препарата, однако, в нескольких случаях быстро возвращались при возобновлении приема, часто в более тяжелой форме. Пациентам не следует возобновлять терапию ламотриджином после ее прекращения в связи с развитием асептического менингита.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Применение комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/ 150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в два раза и снижает его уровень (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Снижение уровня ламотриджина ассоциировано с потерей контроля над приступами. После титрования, потребуются более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (в два раза больше)

для достижения максимального терапевтического эффекта. Прекращение приема гормональных контрацептивов может привести в уменьшении клиренса ламотриджина в два раза. Увеличение концентрации ламотриджина может вызвать дозозависимые побочные реакции. В связи чем требуется проводить мониторинг пациентов в отношении появления побочных реакций.

Если женщины уже принимают гормональные контрацептивы, подразумевающие одну неделю неактивного лечения («безгормональная» неделя), то в период безгормональной недели возможно постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Колебания уровня ламотриджина в этой связи могут привести к побочным реакциям. Таким образом, в качестве контрацепции первого выбора следует рассматривать контрацептивы, не имеющие «безгормональной» недели (например, непрерывную гормональную контрацепцию или негормональные методы). Взаимодействие между другими оральными контрацептивами или средствами заместительной гормональной терапии не изучены, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональной контрацепции

В исследовании взаимодействий на 16 здоровых добровольцах было показано, что при совместном назначении ламотриджина и гормонального контрацептива (комбинации этинилэстрадиола/левоноргестрела) наблюдается умеренное повышение клиренса левоноргестрела и изменение сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Воздействие этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить снижение контрацептивной эффективности у пациенток, принимающих гормональные препараты с ламотриджином. Таким образом, следует инструктировать пациенток, незамедлительно сообщать об изменениях в менструальном цикле, т.е. о прорывных кровотечениях.

Дигидрофолат редуктаза

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты, таким образом, существует возможное влияние на метаболизм фолатов при длительной терапии (см. раздел «Применение при беременности и лактации»). Однако при длительном применении ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, сывороточного или эритроцитарного уровня фолатов на протяжении 1 года или эритроцитарной концентрации фолатов на протяжении до 5 лет.

Почечная недостаточность

В клинических исследованиях однократное назначение ламотриджина пациентам с конечной стадией почечной недостаточности не выявило значительных изменений в плазменной концентрации ламотриджина. Однако следует ожидать накопления продуктов глюкуроноидного метаболита. Поэтому при лечении больных с почечной недостаточностью следует проявлять осторожность.

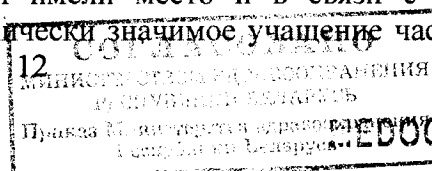
Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Ламотриджин не должен назначаться пациентам, которые уже принимают другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации с врачом.

Предостережения при эпилепсии

Внезапное прекращение приема ламотриджина, как и других противосудорожных препаратов может спровоцировать приступы отмены. Если из соображений безопасности не требуется срочная отмена (например, появление сыпи), дозу ламотриджина следует постепенно снижать на протяжении двух недель.

В литературе имеются сообщения о тяжелых судорожных приступах, включая эпилептический статус, который может приводить к рабдомиолизу, полиорганной недостаточности и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, иногда со смертельным исходом. Подобные случаи имели место и в связи с использованием ламотриджина. Может наблюдаться клинически значимое учащение частоты приступов



вместо улучшения. У пациентов, имеющих более одного типа приступов, наблюдаемое улучшение одного типа приступов следует взвешивать с любым ухудшением приступов другого типа. Прием ламотриджина может привести к ухудшению контроля над миоклоническими судорогами.

Полученные данные позволяют выдвинуть предположение о том, что терапевтическая эффективность приема ламотриджина в комбинации с противоэпилептическими средствами ферментными индукторами ниже, чем при сочетанном применении препаратов этой группы, не являющимися индукторами ферментов. Причина этого явления неясна.

Не у всех детей, принимающих ламотриджин для лечения типичных абсансов, может достигаться эффект.

Клиническое ухудшение и риск суицида

Сообщалось о возникновении суицидальных мыслей и поведения (суицидальность) у пациентов, получающих лечение противоэпилептическими препаратами по нескольким показаниям, включающим эпилепсию и биполярное расстройство. Данные метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических средств демонстрируют небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого влияния неизвестен, и существующие данные не исключают возможности увеличения такого риска при терапии ламотриджином.

Таким образом, следует выявлять суицидальные мысли и поведение у пациентов и предусмотреть соответствующее лечение. Пациентам (и лица, за ними ухаживающим) следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления суицидальных мыслей или поведения.

У пациентов с биполярным расстройством, возможно ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальности вне зависимости от того, принимают ли они лекарства для лечения биполярного расстройства, в том числе ламотриджином.

Таким образом, у пациентов, получающих ламотриджин по поводу биполярного расстройства, следует тщательно выявлять клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и суицидальность, особенно в начале курса терапии или при изменении дозы. Некоторые пациенты, особенно имевшие в прошлом суицидальные мысли или поведение, молодые пациенты, а также пациенты, имеющие выраженные суицидальные мысли до начала терапии испытывают больший риск суицидальных мыслей и попыток, и поэтому должны находиться под пристальным вниманием во время лечения.

Следует рассмотреть вопрос об изменении схемы лечения, включая возможное прекращение приема препарата у пациентов с клиническим ухудшением (в том числе и появлением новых симптомов) и/или при появлении суицидальности, особенно если симптомы ярко выражены, внезапно появляются или находятся вне клинической симптоматики пациента.

Вспомогательные вещества в таблетках Ламотрикс

Ламотрикс содержит лактозы моногидрат. Пациенты с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не должны принимать данный препарат.

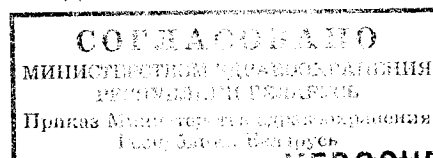
Развитие у детей

Данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей нет.

Предостережения, относящиеся к биполярному расстройству

Дети и подростки младше 18 лет

У детей и подростков с большим депрессивным расстройством и другими психиатрическими расстройствами лечение антидепрессантами ассоциируется с повышенным риском суицидальных мыслей и поведения.



Влияние на способность управлять автомобилем или другими механизмами

В связи с наличием индивидуальных особенностей при ответе на лечение противосудорожными лекарственными средствами, пациентам, принимающим ЛАМОТРИКС для лечения эпилепсии, необходимо проконсультироваться с врачом в отношении возможности управления автомобилем при эпилепсии.

В клинических исследованиях выявлены побочные реакции неврологического характера (головокружение и диплопия), связанные с приемом ламотриджина. Решение о возможности пациента, принимающего ламотриджин, управлять автомобилем или движущимися механизмами должен принять врач. Пациент должен оценивать, как лечение препаратом ЛАМОТРИКС влияет на него, перед управлением автомобилем или движущимися механизмами.

Применение в период беременности и кормления грудью

Если Вы беременны или кормите грудью, если Вы предполагаете, что беременны или не исключаете у себя вероятности наступления беременности, сообщите об этом своему лечащему врачу.

Общий риск, связанный с противосудорожными препаратами

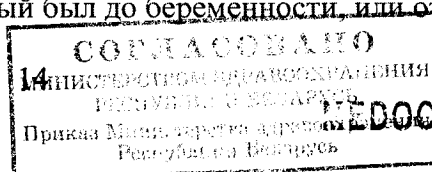
Женщинам детородного возраста нужна консультация специалиста. Необходимость применения противосудорожных препаратов должна быть пересмотрена, если женщина планирует беременность. Следует избегать внезапного прекращения терапии антиконвульсантами у женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, поскольку это может привести к приступам отмены с серьезными последствиями для женщины и нерожденного ребенка. Риск врожденных дефектов увеличивается в 2-3 раза у потомства, рожденного матерями, принимающими противосудорожные препараты в сравнении с ожидаемым уровнем в общей популяции, составляющим приблизительно 3%. Наиболее часто сообщалось о таких дефектах как заячья губа, сердечнососудистые аномалии, дефекты невральная трубки. Политерапия противосудорожными препаратами ассоциируется с более высоким риском врожденных мальформаций, чем монотерапия. В связи с этим монотерапия должна быть по возможности предпочтительной.

Риск, связанный с ламотриджином***Беременность***

Постмаркетинговые данные монотерапии ламотриджином у женщин в течение первого триместра беременности (более 8700 случаев) не продемонстрировали существенного увеличения риска развития основных врожденных пороков развития, включая расщелины губы и верхнего неба. Исследования на животных показали негативное влияние на внутриутробное развитие.

Если терапия ламотриджином считается необходимой во время беременности, рекомендуется использовать минимальную терапевтическую дозу. Ламотриджин обладает слабым ингибирующим влиянием на дигидрофолатредуктазу и, таким образом, теоретически приводит в повышенному риску эмбриофетального повреждения из-за снижения уровня фолиевой кислоты. Следует рассмотреть прием фолиевой кислоты во время планирования беременности и в ее раннем периоде.

Физиологические изменения во время беременности могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Сообщалось о снижении плазменного уровня ламотриджина во время беременности с потенциальной угрозой потери контроля приступов. После родов уровень ламотриджина может быстро возрасти с появлением риска дозозависимых побочных реакций. Таким образом, следует следить за сывороточной концентрацией ламотриджина до, во время и после беременности, а также сразу после родов. При необходимости доза должна быть откорректирована для поддержания уровня ламотриджина, который был до беременности, или откорректирована



исходя из клинического ответа. Кроме того, необходимо следить за дозозависимыми побочными реакциями после родов.

Грудное вскармливание

Сообщалось о проникновении ламотриджина в грудное молоко в сильно варьирующих концентрациях, приводящем к появлению ламотриджина у ребенка приблизительно до уровня 50% от концентрации у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина может достигать уровня, на котором реализуется фармакологический эффект. В ограниченных группах новорожденных, подвергшихся такому воздействию, побочных реакций не было отмечено.

Потенциальная польза от грудного вскармливания должна быть противопоставлена потенциальному риску побочных эффектов, возникающих у детей. Если женщина, получающая ламотриджин, решила кормить грудью, то ребенок должен наблюдаться на предмет побочных реакций.

Фертильность

Опыты на животных не выявили нарушений фертильности под действием ламотриджина.

Нежелательные реакции

Профиль побочных реакций при применении ламотриджина для лечения эпилепсии и биполярного расстройства основан на данных, полученных в ходе клинических исследований, а также в ходе клинического опыта применения. Побочные реакции представлены ниже. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований монотерапии эпилепсии (отмечены значком *) и биполярного расстройства (отмечены значком §). В случаях, если частота возникновения побочной реакции различалась в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного расстройства, использовалась более высокая частота. Однако если данных контролируемых клинических исследований получено не было, категории частоты определялись на основании клинического опыта применения.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований и классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ и $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы.

Очень редко: гематологические нарушения (включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз).

Частота неизвестна; лимфаденопатия.

Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть, а могут и не быть связаны с синдромом гиперчувствительности (см. подраздел «Со стороны иммунной системы»)

Со стороны иммунной системы

Очень редко: синдром гиперчувствительности (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), полиорганная недостаточность).

Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен

быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

Психические расстройства

Часто: агрессивность, раздражительность.

Очень редко: спутанность сознания, галлюцинации, тики.

Частота неизвестна: кошмарные сновидения.

Со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль[§].

Часто: сонливость^{*§}, головокружение^{*§}, тремор^{*}, бессонница^{*}, агитация[§],

Нечасто: атаксия^{*}.

Редко: нистагм^{*}, асептический менингит (см. раздел «Меры предосторожности»).

Очень редко: неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз^{*}, повышение частоты судорожных приступов.

Сообщения об ухудшении симптомов болезни Паркинсона были выявлены в ходе прочего опыта клинического применения. Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать экстрапирамидные симптомы паркинсонизма у больных с сопутствующей болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореоатетоз у больных без предшествующих нарушений.

Со стороны органов зрения

Нечасто: диплопия^{*}, нечеткость зрения^{*}

Редко: конъюнктивит.

Со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота^{*}, рвота^{*}, диарея^{*}, сухость слизистой оболочки полости рта[§].

Со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: печеночная недостаточность, нарушение функции печени, повышение активности «печеночных» ферментов.

Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с симптомами гиперчувствительности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствии явных признаков гиперчувствительности.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки

Очень часто: кожная сыпь^{§*}.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона[§].

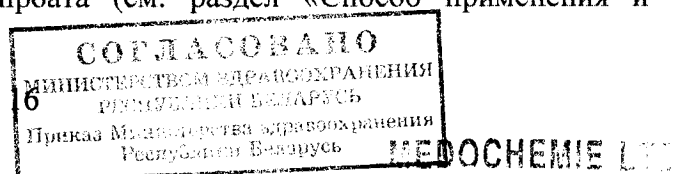
Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами.

В клинических исследованиях у взрослых частота развития кожной сыпи у больных, принимавших ламотриджин, составляла 8-12 %, а у больных, принимавших плацебо, 5 - 6 %. В 2 % случаев возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, в основном макуло-папулезного характера обычно появляется течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата (см. раздел «Меры предосторожности»).

Имеются сообщения о случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых больных остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы. (см. раздел «Меры предосторожности»).

Общий риск развития сыпи в значительной степени связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемых темпов наращивания доз ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- сопутствующим назначением вальпроата (см. раздел «Способ применения и дозы»).



Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями (см. Нарушения со стороны иммунной системы).

Со стороны мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия[§].

Очень редко: волчаночноподобный синдром, Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костей, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, находящихся на длительной терапии ламотриджином. Механизм влияния ламотриджина на обмен веществ в костной ткани не определен.

Нарушения общего характера и реакции в месте введения

Часто: утомляемость*, боль[§], боль в спине[§].

При появлении побочных эффектов сообщите об этом лечащему врачу. Это касается всех возможных побочных эффектов, в том числе не описанных в данном листке-вкладыше.

Передозировка

Симптомы и признаки

Сообщалось об одномоментном приеме дозы в 10-20 раз, превышающей максимальную терапевтическую. Передозировка вызывала симптомы, включающие нистагм, атаксию, нарушение сознания и кому. При передозировке также наблюдалось расширение QRS (замедление внутрижелудочковой проводимости). Расширение комплекса QRS более 0,1 с может быть связано с более тяжелой токсичностью.

Лечение

В случае передозировки пациента следует госпитализировать и назначить соответствующую поддерживающую терапию. В случае необходимости показано лечение, направленное на снижение всасывания (активированный уголь). Дальнейшее лечение проводится в зависимости от клинической ситуации. Опыт применения гемодиализа в случае передозировки отсутствует. У шести добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина было выведено во время 4-х часового сеанса гемодиализа.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Если в настоящее время или в недавнем прошлом Вы принимали другие лекарственные средства, сообщите об этом врачу.

Исследования по взаимодействию проводились только на взрослых. Было установлено, что за метаболизм ламотриджина отвечает УДФ- глюкуронилтрансфераза.

Нет свидетельств того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование печеночных окислительных препарат-метаболизирующих ферментов, и вряд ли существует взаимодействие между ламотриджином и лекарственными препаратами, метаболизируемыми с помощью системы цитохрома P450. Ламотриджин может стимулировать собственный метаболизм, однако этот эффект является умеренным и вряд ли имеет клиническое значение.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

Препараты, значительно ингибируют глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, значительно индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, не оказывающие значительного влияния на глюкуронизацию ламотриджина
Вальпроаты	Карбамазепин Фенитоин Примидон Фенобарбитал Рифампицин Лопинавир/ритонавир Атазанавир/ритонавир [§] Комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел*	Препараты лития Бупропион Оланзапин Окскарбазепин Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат

		Зонизамид Арипипразол
--	--	--------------------------

§ Рекомендации по дозированию (см. раздел «Способ применения и дозы»)

* Другие оральные контрацептивы и препараты гормональной заместительной терапии не изучались, хотя могут обладать подобным действием на фармакокинетику ламотриджина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Взаимодействие с противоэпилептическими препаратами

Вальпроаты из-за ингибирования его глюкуронизации угнетают метаболизм ламотриджина и увеличивают среднее время его полувыведения приблизительно в два раза. У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатами, необходимо применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие ферменты, участвующие в печеночном метаболизме препаратов, индуцируют глюкуронизацию ламотриджина и ускоряют его метаболизм.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном следует использовать соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют микросомальные ферменты печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. У пациентов, получающих сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном, должен использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у больных, начавших проходить после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при приеме ламотриджина и окскарбазепина здоровыми добровольцами, результат снижения доз не изучался.

В литературе есть сообщения о снижении концентрации ламотриджина при его приеме в комбинации с окскарбазелином. Однако в проспективном исследовании у здоровых взрослых добровольцев было продемонстрировано, что при сочетанном применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушали метаболизм друг друга. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должен использоваться режим дозирования как при приеме ламотриджина в рамках комбинированной терапии без вальпроата и без индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев сочетанное применение фелбамата (в дозе 1200 мг 2 раза в сутки) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

На основе ретроспективного анализа концентрации ламотриджина в плазме у пациентов, получающих ламотриджин в комбинации с габапентином или без него, можно полагать, что габапентин не приводит к изменению клиренса ламотриджина.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались при оценке сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебоконтролируемых клинических исследований. Полученные данные указывают на отсутствие влияния ламотриджина и леветирацетама на фармакокинетику друг друга.

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотриджина, т.о. прегабалин и ламотриджин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом.

Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме. Однако прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15 %.

В исследовании у пациентов с эпилепсией прием зонизамида (в дозе 200 ~ 400 мг в сутки) совместно с ламотриджином (в дозе 150 - 500 мг в сутки) в течение 35 дней не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина.

Несмотря на то, что сообщалось об изменении концентраций в плазме других противозепилептических препаратов, контролируемые исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации в плазме крови других противозепилептических средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие противозепилептические препараты из связи с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими психотропными средствами

Ламотриджин в дозе 100 мг/сут не вызывал изменения фармакокинетики лития после применения безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) совместно с ламотриджином у 20 здоровых добровольцев.

Многokратный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 пациентов и вызывал незначительное увеличение площади под кривой концентрации (AUC) ламотриджина глюкуронида.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и Стах ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно, что обычно не является клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Многokратный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику ризперидона после приема разовой дозы 2 мг четырнадцатью здоровыми добровольцами. При этом отмечалась сонливость: у 12 из 14 пациентов при сочетанном приеме ламотриджина и ризперидона; у 1 из 20 пациентов при приеме только ризперидона; ни у одного пациента - при приеме одного ламотриджина.

В исследовании у 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством первого типа, принимающих ламотриджин в соответствии с установленным режимом дозирования (100-400 мг/сут), доза арипипразола была увеличена с 10 мг/сутки до 30 мг/сутки в течение 7 дней с дальнейшим приемом арипипразола один раз в сутки в течение последующих 7 дней. В результате было отмечено снижение AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 10 %, что клинически незначимо.

Эксперименты *in vitro* показали, что инкубация с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное ингибирующее влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Эти исследования также позволяют предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, ризперидон, сертралин или тразодон также вряд ли могут оказывать влияние на метаболизм ламотриджина.

Кроме того, изучение метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

В исследовании у 16 женщин-добровольцев прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызвал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что привело к снижению AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52 % и 39% соответственно. В течение недели, свободной от приема активного препарата, наблюдалась повышение плазменной концентрации ламотриджина, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в

Версия 1 от 15.08.2016

5634 - 2016

среднем в 2 раза выше, чем в период активной терапии (см. раздел «Меры предосторожности»). Применение гормональных контрацептивов не требует корректировки рекомендуемого режима повышения доз ламотриджина, однако в большинстве случаев при начале или прекращении приема гормональных контрацептивов потребуется повышение или снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании у 16 женщин-добровольцев в период равновесных концентраций ламотриджина в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива левоноргестрела, что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела на 19 % и 12 %, соответственно. Измерение сывороточных ФГС, ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменной концентрации прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФГС и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено (см. раздел «Меры предосторожности»). Влияние доз ламотриджина выше 300 мг/сут не изучалось, и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

Взаимодействия с другими препаратами

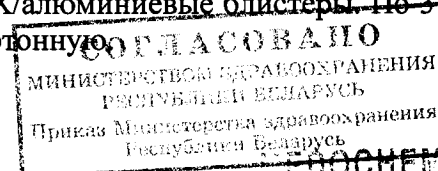
В исследовании у 10 мужчин-добровольцев рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании у здоровых добровольцев при применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение концентрации ламотриджина в плазме примерно на 50 %, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лопинавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавиры/ритонавиры (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводил к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующее лечение атазанавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Данные оценки *in vitro* указывают на то, что ламотриджин, но не его метаболит 2-N-глюкуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов OCT2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотриджин является более мощным ингибитором OCT2 *in vitro*, чем циметидин, при этом величина IC50 составляет 53,8 мкМ и 186 мкМ, соответственно. Сочетанное применение ламотриджина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, являющимися субстратами OCT2 (например, метформин, габапентин и варениклин) может приводить к увеличению концентрации данных лекарственных средств в плазме. Клиническая значимость данного явления не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при совместном применении ламотриджина с вышеуказанными лекарственными средствами.

Форма выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг и 100 мг по 10 штук в ПВХ/алюминиевые блистеры. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.



Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Беречь от детей.

Срок годности: 3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек:

Отпускается по рецепту врача.

Фирма-производитель, страна

Медокеми Лтд., Кипр.

«Medochemie Ltd.», Constantinopel Str., Limassol, P.O.Box 51409, Cyprus
тел. 8-10-357-25-560-863

