

прекращения противозипелитической терапии, так как это может привести к возобновлению припадков, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. У потомства матерей, получавших ПЭП, риск врожденных пороков развития увеличивается в 2-3 раза по сравнению с ожидаемой заболеваемостью населения в целом, составляющей около 3%. Наиболее часто регистрируемыми пороками являются заячья губа, пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты развития нервной трубки. Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в этой связи по возможности, следует применять монотерапию.

Риск, связанный с приемом ламотриджина.
Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому, теоретически, может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровня фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты во время планирования беременности.

Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременности примерно около 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска возникновения врожденных пороков развития. Хотя из ограниченного количества регистров беременности имеются сообщения об увеличении риска развития пороков ротовой полости, завершаемое исследование по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития пороков ротовой полости по сравнению с другими серьезными пороками развития, возникающими после применения ламотриджина. Данные по применению ламотриджина при комбинированной терапии недостаточны, чтобы оценить, связан ли риск возникновения порока развития с другими препаратами, применяемыми в комбинации с ламотриджином.

Также, как и другие препараты, ламотриджин должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в крови во время беременности. Назначение ламотриджина беременным должно быть обеспечено соответствующей состоянию тактикой ведения пациентов.

Период грудного вскармливания
Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко. Общая концентрация ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от концентрации ламотриджина, зарегистрированной у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, высокие концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. Необходимо сосчитать потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая ламотриджин, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Способ применения и дозы

Внутри.
Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, не разламывая. Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при применении у детей (только при эпилепсии) или у пациентов с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток более низкой дозировки, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки более низкой дозировки.

Способы применения препарата
В случае возобновления применения ламотриджина врач должен оценить необходимость повышения поддерживающей дозы у пациентов, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и превышение рекомендуемой дозы ассоциируются с риском развития тяжелой сыпи. Чем больше времени прошло после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения, то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме. Терапию ламотриджином не следует возобновлять у пациентов, прекращение лечения у которых было связано с появлением сыпи, кроме случаев, когда потенциальная польза от такой терапии очевидно превышает возможные риски.

Эпилепсия

Монотерапия эпилепсии
Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)
Начальная доза ламотриджина при монотерапии составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг в сутки в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза ламотриджина 500 мг/сутки.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)
Начальная доза ламотриджина при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Данное обстоятельство позволяет относительно точно дозировать препарат у детей с массой тела 40 кг и более. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и рекомендованный режим наращивания дозы.
В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)
У пациентов, которые уже получают вальпроевую кислоту в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг/раз в течение 2 недель, в дальнейшем дозу следует увеличивать максимально на 25-50 мг/сутки каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг в сутки в 1 или 2 приема.
У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкоронизацию ламотриджина, в сочетании или без других ПЭП (за исключением вальпроевой), начальная доза ламотриджина составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем 100 мг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сут в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться доза 700 мг/сутки.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет от 100-200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования ламотриджина при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Поддерживающая суточная доза
Монотерапия	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия ламотриджином и вальпроевой кислотой вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг (назначаемая по 25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 25-50 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия без вальпроевой	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкоронизации ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	200-400 мг (в 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1-2 недели
	Этот режим должен использоваться с препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотриджина	25 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (1 раз в сутки в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели

У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроевой кислотой.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу ламотриджина и рекомендованный режим повышения дозы.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)
У детей, принимающих вальпроевую кислоту в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 0,15 мг/кг/сутки в 1 прием в течение 2 недель, в дальнейшем дозу следует увеличивать максимально на 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза при этом составляет 1-5 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки.
У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкоронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроевой), начальная доза ламотриджина составляет 0,6 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем - 1,2 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет 5-15 мг/кг/сутки в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сутки.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем 0,6 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сутки.

Вероятно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет требуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона. Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и режим дальнейшего повышения дозы.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования ламотриджина при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-10 мг/кг (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия с вальпроевой кислотой вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/кг (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг (1 раз в сутки)	Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-5 мг/кг/сутки (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроевой	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкоронизации ламотриджина	0,6 мг/кг (в 2 приема)	Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 5-15 мг/кг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
	Этот режим должен использоваться с препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотриджина.	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.

У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроевой кислотой.
Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, составляет 1-2 мг, то можно назначить ламотриджин в дозе 2 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроевую кислоту, составляет менее 1 мг, ламотриджин назначать не следует.

Дети младше 3 лет

Применение ламотридина не изучено в качестве монотерапии у детей в возрасте до 2 лет или в качестве дополнительной терапии у детей в возрасте до 1 месяца. Безопасность и эффективность ламотридина в качестве дополнительной терапии парциальных судорог у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены.

У детей младше 3 лет применение твердых лекарственных форм (которые предварительно нельзя растворить и т.п.) не разрешено.

Общие рекомендации по дозированию ламотридина при лечении эпилепсии

При отмене сопутствующих ПЭП, или добавлении ПЭП, или применения на фоне приема ламотридина других лекарственных препаратов или ПЭП необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотридина.

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые в возрасте 18 лет и старше

Из-за риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения доз.

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотридина до поддерживающей стабилизирующей дозы (Таблица 3), после чего, при наличии показаний, можно отменять другие психотропные препараты и/или ПЭП (Таблица 4).

Таблица 3. Рекомендуемый режим повышения дозы ламотридина для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6) **
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатами.	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная суточная доза 200 мг
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкоронизации ламотридина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкоронизации ламотридина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мг/сут: на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе терапии (в 2 приема в сутки)
в) Монотерапия ламотридином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкоронизацию ламотридина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 или 2 раза в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	200 мг (от 100 мг до 400 мг) (в 1 или 2 приема в сутки)

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотридина в комбинации с вальпроатами.

**Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

а) Комбинированная терапия ингибиторами глюкоронизации ламотридина (например, вальпроатами)

Начальная доза ламотридина у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкоронизацию, таких как вальпроаты, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5 неделе. Обычная целевая доза для получения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта.

б) Комбинированная терапия с индукторами глюкоронизации ламотридина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкоронизации ламотридина.

Начальная доза ламотридина у таких пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкоронизацию ламотридина, и не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут (в 2 приема) и назначается, начиная с 7-й недели лечения.

в) Монотерапия ламотридином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкоронизацию ламотридина

Начальная доза ламотридина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 2 недель. На 5 неделе дозу следует увеличить до 100 мг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 мг до 400 мг.

После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (Таблица 4).

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза ламотридина для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП

Режим дозирования	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
а) После отмены ингибиторов глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатов	Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/нед. То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1-й неделе до 200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема	
б) После отмены индукторов глюкоронизации ламотридина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкоронизации ламотридина	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг*	150 мг	100 мг
в) После отмены других психотропных препаратов или ПЭП у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкоронизации ламотридина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)		

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, рекомендуется поддерживать текущую дозу ламотридина и подбор дозы ламотридина необходимо проводить, основываясь на клиническом ответе.

*При необходимости доза может быть увеличена до 400 мг/сут.

а) Терапия ламотридином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатами

Сразу после отмены вальпроатов, целевую стабилизирующую дозу ламотридина следует удвоить и поддерживать на этом уровне.

б) Терапия ламотридином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкоронизации ламотридина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкоронизации ламотридина

Дозу ламотридина следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкоронизации.

в) Терапия ламотридином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкоронизацию ламотридина

Во время отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза ламотридина, достигнутая в процессе режима повышения.

Коррекция суточной дозы ламотридина у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотридина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (Таблица 5).

Таблица 5. Коррекция суточных доз ламотридина у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотридина (мг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
а) Добавление ингибиторов глюкоронизации ламотридина (например, вальпроатов), в зависимости от исходной дозы ламотридина	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сут	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сут	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сут	
б) Добавление индукторов глюкоронизации ламотридина у пациентов, не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотридина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкоронизации ламотридина	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг*	100 мг	150 мг	200 мг
в) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкоронизацию ламотридина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут, диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный как для применения ламотридина в комбинации с вальпроатами.

Отмена терапии ламотридином у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Во время проведения клинических исследований резкая отмена ламотридина не вызвала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций по сравнению с плацебо.

Таким образом, пациентам можно отменять ламотридин сразу, без постепенного снижения его дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Ламотридин не показан для лечения биполярного аффективного расстройства у детей и подростков младше 18 лет.

Безопасность и эффективность применения ламотридина при биполярном аффективном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались. Таким образом, рекомендации по дозированию не могут быть даны.

Общие рекомендации по дозированию ламотридина у особых категорий пациентов:

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Применение ламотридина пациентом, уже получающим гормональные контрацептивы: пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотридина в два раза. После титрования дозы могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотридина. Также необходимо учитывать, что в период недельного перерыва в приеме гормональных контрацептивов, концентрация ламотридина может повышаться. Поэтому следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других негормональных методов контрацепции. Помимо этого, режим должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли ламотридин к вальпроатам (ингибиторам глюкоронизации ламотридина) или индукторам глюкоронизации ламотридина: или ламотридин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкоронизации ламотридина (см. Таблицу 1 для эпилепсии и Таблицу 3 для биполярного аффективного расстройства).

б) Применение эстрогенных контрацептивов пациентом, уже получающим поддерживающие дозы ламотридина и не принимающим индукторы глюкоронизации ламотридина: в большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотридина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотридина на 50 - 100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать эти цифры, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего

повышения дозы ламотриджина. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, которые включают одну неделю неактивного лечения, контроль уровня сувороточного ламотриджина должен проводиться в течение 3 недели активного лечения, т.е. в дни с 15 по 21 менструального цикла. Следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других негормональных методов контрацепции.

в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентками, уже получающими поддерживающие дозы ламотриджина и не получающими индукторы глюкоронирования ламотриджина: в большинстве случаев требуется снижение дозы ламотриджина, но не более, чем на 50%. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина на 50 - 100 мг каждую неделю (скорость снижения не должна превышать 25% от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель, если клиническое состояние пациента не требует иного.

Применение атакзивира в комбинации с ритонавиром
Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атакзивиром в комбинации с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме снижалась, коррекция режима дозирования ламотриджина при одновременном применении с атакзивиром в комбинации с ритонавиром не требуется. Повышение дозы ламотриджина должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроеатами (ингибиторами глюкоронизации ламотриджина) либо к терапии индукторами глюкоронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствие вальпроеата или индукторов глюкоронизации ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкоронизации ламотриджина, при применении атакзивира в комбинации с ритонавиром дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атакзивира в комбинации с ритонавиром - снизить.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не требуется коррекция режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых в возрасте до 65 лет.

Нарушение функции печени

Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы обычно следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (стадия В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (стадия С по шкале Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ламотриджин следует применять с осторожностью. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы ламотриджина следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. У пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

Побочное действие

Доступная информация о нежелательных реакциях разделена на 2 раздела: нежелательные реакции у пациентов с эпилепсией и нежелательные реакции у пациентов с биполярным аффективным расстройством. Однако при рассмотрении профиля безопасности ламотриджина в целом необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения, включены в подраздел «Эпилепсия».

Нежелательные реакции, представленные ниже, представлены в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Эпилепсия

Данные нежелательные явления были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией, и при определении общего профиля безопасности препарата должны рассматриваться совместно с нежелательными явлениями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, а также зарегистрированными при пострегистрационном применении.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона.

Очень редко: токсической эпидермальной некролиз.

В двойных слепых дополнительных клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникала у 10% пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. У 2% пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, в основном появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата.

Имеются сообщения о редких 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 пациентов остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом ламотриджина.

Общий риск развития сыпи в значительной степени был связан с:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой дозы при его применении;
- сопутствующим применением вальпроеата.

Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть, а могут и не быть связанными с синдромом гиперчувствительности.

Нарушения со стороны иммунной системы

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

**Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что данные проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии этих симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин следует отменить.

Нарушения психики

Часто: агрессивность, раздражительность.

Очень редко: галлюцинации, спутанность сознания.

Данные пострегистрационного применения

Очень редко: ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

Очень часто: головная боль.

Часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор.

Нечасто: атаксия.

Редко: нистагм.

Данные пострегистрационного применения

Очень часто: сонливость, атаксия, головная боль, головокружение.

Часто: нистагм, тремор, бессонница.

Редко: асептический менингит.

Очень редко: ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных приступов.

Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с уже имеющейся болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореоатетоз у пациентов без предшествующих нарушений.

Нарушения со стороны нервной системы, зарегистрированные только при эпилепсии:

Редко: повышение частоты судорожных приступов.

Нарушения со стороны органа зрения

При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Данные пострегистрационного применения

Очень часто: диплопия, нечеткость зрения.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

Часто: тошнота, рвота, диарея.

Данные пострегистрационного применения

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

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

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Очень редко: волчаночно-подобный синдром.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость.

Биполярное аффективное расстройство

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований при биполярном расстройстве и при определении общего профиля безопасности должны учитываться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией, а также зарегистрированными при пострегистрационном применении.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона.

При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по изучению ламотриджина у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12% всех пациентов, получавших ламотриджин, тогда как частота кожной сыпи только в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, составляла 8% у пациентов, получавших ламотриджин, и у 6% пациентов, получавших плацебо.

Нарушения психики

Данные пострегистрационного применения

Очень редко: ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

Очень часто: головная боль.

Часто: ажитация, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

Часто: артралгия.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: сухость слизистой оболочки полости рта.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

Часто: боль, боль в спине.

Нежелательные явления, зарегистрированные по всем показаниям

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция.

Передозировка

Симптомы

При приеме доз, превышающих в 10 - 20 раз максимальные терапевтические, были зарегистрированы случаи с летальным исходом. Передозировка проявлялась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, эпилептический припадок и кому. При передозировке у пациентов также наблюдается расширение интервала QRS (удлинение времени внутрисердечной проводимости).

Лечение

Рекомендована госпитализация и проведение поддерживающей симптоматической терапии, в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие изучалось только у взрослых пациентов.

Было установлено, что за метаболизм ламотриджина отвечает УДФ-глюкуронилтрансфераза.

УДФ-глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование микросомальных ферментов печени. В этой связи взаимодействия между ламотриджин и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкоронирование ламотриджина

Мощные ингибиторы глюкоронирования ламотриджина	Мощные индукторы глюкоронирования ламотриджина	Средства, мало влияющие на глюкоронирование ламотриджина
вальпроевая кислота	карбамазепин, фенитоин, примидон	Окскарбазепин, Фелбамат

лекарственных средств, которые вводятся главным образом перорально, рекомендуется.

Почечная недостаточность

Однократное назначение ламотридина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не выявило значительных изменений концентрации ламотридина. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотридин

Нельзя назначать ламотридин (в обычных таблетках или в растворимых/жевательных таблетках) пациентам, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотридин, без консультации врача.

Эпилепсия

Резкая отмена приема ламотридина, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотридина следует снижать постепенно в течение 2-х недель. В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотридином.

Суицидальный риск

Симптомы депрессии и/или биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Пациенты с эпилепсией и сопутствующим биполярным расстройством находятся в группе высокого риска суицидов.

У 25-50% пациентов с биполярным расстройством наблюдались хотя бы одна суицидальная попытка; у таких пациентов может отмечаться усугубление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) на фоне приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотридин, а также и без лечения.

Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимающих ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотридин) показал небольшое увеличение суицидального риска. Механизм этого действия неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска суицида при применении ламотридина. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении таких симптомов.

Биполярное аффективное расстройство

Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с увеличением рисков суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с большой депрессией и другими психическими нарушениями.

Клиническое ухудшение у пациентов с биполярным аффективным расстройством

У пациентов с биполярным расстройством, получающих ламотридин, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, младше пациенты и пациенты, у которых было выявлено возникновение в значительной степени суицидальных мыслей до начала терапии, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения, такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния пациентов (включая появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы имеются. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом и ранее не отмечавшиеся.

Развитие у детей

Нет данных о влиянии ламотридина на рост, половое созревание, когнитивные, эмоциональные и поведенческие изменения у детей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами

Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотридина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах ламотридина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому так как эффект всех противосудорожных средств имеет индивидуальную вариабельность, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности управлять автомобилем.

Форма выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-вернуть» из полипропилена или полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полипропилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления. Одну банку или 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»

Республика Беларусь, г. Житомирский, ул. Пидроостроителей, д. 6.

Производитель: ООО «Озон»

Республика Беларусь, г. Житомирский, ул. Пидроостроителей, д. 6.

Финансирование: фармацевтическая компания ООО «Озон»

Республика Беларусь, г. Житомирский, ул. Пидроостроителей, д. 6.

Тел.: +375(21)4566666, +375(21)4566662

E-mail: oozon@ozon-pharm.by