

Состав

действующее вещество: ламотриджин;

1 таблетка содержит ламотриджина 25 мг;

вспомогательные вещества: лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, повидон К30, натрия крахмала (тип А), железа оксид желтый (Е172), магния стеарат.

Лекарственная форма

Таблетки.

Основные физико-химические свойства: бледно-желтовато-коричневого цвета многогранна суперелиптична таблетка с гладкой поверхностью, с маркировкой GSEC7 с одной стороны и 25 - с другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические средства. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

Фармакодинамика

Ламотриджин - это противосудорожный препарат, механизм действия которого связан с блокированием потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов в фазе медленной инактивации и угнетением избыточного высвобождения глутамата (аминокислоты, которая играет значительную роль в развитии эпилептического приступа).

Фармакокинетика

После приема препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5 часа.

Ламотриджин активно метаболизируется, главным метаболитом является N-глюкуронид. В среднем период полувыведения у взрослых составляет 29 часов. Ламиктал имеет линейный фармакологический профиль. Выводится, главным образом, в виде метаболитов и частично в неизменном виде, преимущественно с мочой. У детей период полувыведения меньше, чем у взрослых.

Специальные группы пациентов.

Дети.

Клиренс в зависимости от массы тела у детей выше, чем у взрослых, с высокими показателями у детей до 5 лет. Период полувыведения ламотриджина у детей обычно короче, чем у взрослых, со средним значением примерно 7 часов, при одновременном применении с такими индукторами ферментов как карбамазепин и фенитоин, и повышением среднего значения к периоду от 45 до 50 часов при одновременном применении исключительно с вальпроатом.

Пациенты пожилого возраста.

Результаты фармакокинетического анализа в группах пациентов, который включал как пациентов пожилого возраста, так и молодых пациентов с эпилепсией, которые принимали участие в одном исследовании, обнаружили, что клиренс ламотриджина не изменился клинически значимого показателя. После однократных доз явный клиренс уменьшился на 12% с 35 мл/мин/кг в возрасте 20 лет до 31 мл/мин/кг в возрасте 70 лет. Снижение после 48 недель лечения составило 10% от 41 до 37 мл/мин между молодой и пожилой группами. К тому же фармакокинетика ламотриджина была изучена в 12 здоровых пациентов пожилого возраста, которым была назначена однократно 150 мг. Среднее значение клиренса у пациентов пожилого возраста (0,39 мл/мин/кг) находится между средним значением клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), полученного в 9 исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов не пожилого возраста после получения ими однократной дозы от 30 до 450 мг.

Пациенты с нарушением функции почек.

12 добровольцам с хроническими нарушениями функции почек, а также 6 пациентам, проходящим гемодиализ, была предоставлена единственная доза в 100 мг ламотриджина. Средние значения CL/F составляли 0,42 мл/мин/кг (хронические нарушения функции почек), 0,33 мл/мин/кг (период между гемодиализом) и 1,57 мл/мин/кг (при гемодиализе) по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Период полувыведения из плазмы составлял 42,9 часа (хронические нарушения функции почек), 57,4 часов (период между гемодиализом) и 13,0 часов (во время гемодиализа), по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем около 20% (от 5,6 до 35,1) от присутствующей в теле количества ламотриджина снижалось в течение четырехчасовой сессии гемодиализа. Для данной группы пациентов определения начальной дозы Ламиктала должна базироваться на режиме приема противосудорожных препаратов пациентом снижение поддерживающей дозы может быть эффективным для пациентов со значительной функциональной

почечной недостаточностью.

Пациенты с нарушением функции печени.

Фармакокинетические исследования однократной дозы проводилось с участием 24 пациентов с различной степенью нарушения функции печени и 12 здоровых добровольцев в контрольной группе. Среднее значение явного клиренса ламотриджина составило 0,31 мл/мин/кг, 0,24 мл/мин/кг и 0,10 мл/мин/кг у пациентов со степенью А, В и С (по классификации Чайльд-Пью) нарушение функции печени соответственно по сравнению с 0,34 мл/мин/кг в здоровых из контрольной группы. Обычно начальная, повышенная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены примерно на 50% у пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени (по классификации Чайльд-Пью степень В) и на 75% у пациентов с тяжелой степенью (по классификации Чайльд-Пью степень С) нарушение функций печени. Повышенную и поддерживающую дозы необходимо корректировать в зависимости от реакции на лечение.

Показания

Эпилепсия.

Взрослые и дети в возрасте от 13 лет.

Дополнительная терапия или монотерапия парциальных и генерализованных припадков эпилепсии, включая тонико-клонические припадки.

Приступы, связанные с синдромом Леннокса-Гасто. Ламиктал назначают как дополнительную терапию, но при синдроме Леннокса-Гасто он может быть назначен как начальный противоэпилептический препарат (ПЭП).

Дети в возрасте от 2 до 12 лет.

Дополнительная терапия парциальных и генерализованных припадков эпилепсии, включая тонико-клонические припадки и приступы, ассоциированные с синдромом Леннокса-Гасто.

Монотерапия типичных абсансов.

Биполярное расстройство.

Взрослые (от 18 лет).

Предотвращение депрессивным состояниям у больных с биполярным расстройством I типа, которые в основном страдают депрессивные состояния.

Ламиктал не показан для неотложной терапии маниакальных или депрессивных эпизодов.

Противопоказания

Ламиктал противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к ламотриджину или к любому другому компоненту препарата.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий

Было установлено, что уридин 5'-дифосфо (УДФ) -глюкуронил трансфераза (УГО) - это фермент, который отвечает за метаболизм ламотриджина. Таким образом, препараты, которые индуцируют или ингибируют печеночные, могут влиять на клиренс ламотриджина. Индукторы фермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) сильной или умеренной действия, которые, как известно, индуцируют УГО, также могут усилить метаболизм ламотриджина.

Те препараты, которые, как доказано, клинически значимое влияние на метаболизм ламотриджина, изложенные в Таблице 1. Специальные рекомендации по дозировке этих лекарственных средств представлены в разделе «Способ применения и дозы».

Нет доказательств того, что ламотриджин может вызвать клинически значимую стимуляцию или подавление ферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект умеренный и не имеет значительных клинических последствий.

Таблица 1.

Влияние других лекарственных средств на глюкуронизацию ламотриджина

Лекарственные средства, которые значительно подавляют глюкуронизацию ламотриджина	Лекарственные средства, которые значительно индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	Лекарственные средства, которые не подавляют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина
--	---	---

Вальпроат		литий
		бупропион
	карбамазепин	оланзапин
	фенитоин	окскарбазепин
	примидон	фелбамат
	фенобарбитал	габапентин
	рифампицин	леветирацетам
	Лопинавир/ритонавир	прегабалин
	Атазанавир/ритонавир *	топирамат
	Комбинация «этинилэстрадиол/левоноргестрел» **	зонизамид
		арипипразол
	Лакозамид	
	Перампанел	

* Подробную информацию по дозировке см. в подразделе «Общие рекомендации по дозировке Ламиктала для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы».

** Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительной препараты не изучались, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина (см. Раздел «Общие рекомендации по дозировке Ламиктала для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы» по указаниям по дозировке для женщин, принимают гормональные контрацептивы и подразделение «гормональные контрацептивы» раздела «Особенности применения»).

Взаимодействие с противосудорожными препаратами (ПЭП) (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Вальпроат, который тормозит печеночные ферменты, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает период полувыведения примерно в 2 раза.

Некоторые ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие ферменты цитохрома P450, также индуцируют УГО и вследствие этого ускоряют метаболизм ламотриджина.

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны центральной нервной системы, которые включали головокружение, атаксию, диплопию, помутнение зрения и тошноту у пациентов, получавших карбамазепин одновременно с ламотриджином. Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы карбамазепина. Подобный эффект был обнаружен при исследовании ламотриджина и окскарбазепина с участием здоровых взрослых добровольцев, но уменьшение дозы изучено не было.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев, получавших дозу ламотриджина 200 мг и дозу окскарбазепина 1200 мг, было выявлено, что окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин в свою очередь не менял метаболизм окскарбазепина.

В исследовании на здоровых добровольцах было выявлено, что совместное применение фельбамата в дозе 1200 мг 2 раза в сутки и ламотриджина в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику последнего.

Согласно данным ретроспективного анализа плазменных уровней у пациентов, получавших ламотриджин с или без габапентина, было обнаружено, что габапентин не меняет имеющийся уровень клиренса ламотриджина.

Потенциальная медикаментозная взаимодействие между леветирацином и Ламикталом была изучена путем оценки уровня концентраций обоих препаратов в сыворотке крови во время плацебо-контролируемых клинических исследований. Согласно этим данным вещества не изменяют фармакокинетику друг друга.

Стойкая концентрация ламотриджина в плазме крови не изменяется при совместном применении с прегабалином (200 мг 3 раза в сутки).

Фармакокинетического взаимодействия между ламотриджином и прегабалином нет.

Топирамат не влияет на плазменную концентрацию ламотриджина. Применение ламотриджина на 15% увеличивает концентрацию топирамата.

По данным исследования, применение зонисамид (200-400 мг/сут) вместе с ламотриджином (150-500 мг/сут) в течение 35 дней для лечения эпилепсии не имело существенного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

На концентрацию ламотриджина в плазме не влияло совместное применение лакозамиду (200, 400 или 600 мг/сут) в плацебо-контролируемых клинических испытаниях у пациентов с парциальными приступами судорог. В объединенном анализе данных с трех плацебо-контролируемых клинических исследований,

исследовали дополнительный одновременный прием перампанелю у пациентов с парциальными и первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, самая высокая исследована доза перампанелю (12 мг/сут) увеличила клиренс ламотриджина менее чем на 10%. Эффект такой величины нельзя считать клинически значимым.

Хотя описаны случаи изменения концентрации других противоэпилептических препаратов в плазме крови, контрольные исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих противоэпилептических средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты с их связей с белками.

Взаимодействие с другими психотропными веществами (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

При одновременном приеме 100 мг/сут ламотриджина и 2 г глюконата лития, применялся 2 раза в сутки в течение 6 дней 20 пациентами, фармакокинетика лития не изменилась.

Многokратные пероральные дозы бупропион не имели статистически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина в исследовании на 12 пациентах и привели лишь к слабому повышению уровня глюкуронида ламотриджина.

В исследовании на здоровых взрослых добровольцах 15 мг оланзапина уменьшали площадь под кривой «концентрация-время» и *C_{max}* ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно. Такой высокий эффект в клинической практике встречается редко. 200 мг ламотриджина не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Многokратные пероральные дозы ламотриджина 400 мг сутки не вызывали клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона при приеме разовой дозы 2 мг в исследованиях с участием 14 здоровых взрослых добровольцев. При совместном применении 2 мг рисперидона вместе с ламотриджином в 12 из 14 добровольцев сообщалось о возникновении сонливости по сравнению с 1 на 20 добровольцев при применении только рисперидона. Не выявлено ни одного случая сонливости при применении только ламотриджина.

В клиническом исследовании с привлечением 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством, получавших ламотриджин (≥ 100 мг/сут), дозы арипипразола были увеличены с 10 мг/сут до 30 мг/сут в течение 7 дней и предназначались еще в течение 7 дней. В общем наблюдалось примерно 10%

уменьшение C_{max} и AUC ламотриджина. Не ожидается, что эффект таких изменений будет иметь клинические последствия.

Эксперименты *in vitro* показали, что на формирование первичного метаболита ламотриджина, N-глюкуронида, только в минимальной степени может влиять амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам. По данным изучения метаболизма буфуралол в микросомах печени человека можно определить, что ламотриджин не уменьшает клиренс препаратов, метаболизирующихся, главным образом, с помощью CYP2D6. Результаты *in vitro* экспериментов также дают возможность утверждать, что на клиренс ламотриджина вряд ли могут повлиять клозапин, фенелзин, рисперидон, серталиин или тразодон.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами.

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев, получавших таблетку с комбинацией «этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг», было отмечено увеличение выведения ламотриджина примерно в 2 раза, что в свою очередь привело к уменьшению площади под кривой «концентрация-время» и C_{max} ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. При недельного перерыва в применении контрацептива (так называемый неделю без контрацептива), концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно возрастала, достигая концентрации, которая была примерно в 2 раза выше, чем при совместном применении препаратов (см. Разделы «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов.

По данным исследований, у 16 женщин-добровольцев неизменная доза ламотриджина 300 мг не влияла на фармакокинетику этинилэстрадиола, который является частью комбинированной таблетки перорального контрацептива. Наблюдался постоянный небольшое увеличение выведения левоноргестрела, что в свою очередь вызывало уменьшение площади под кривой «концентрация-время» и C_{max} левоноргестрела в среднем на 19% и 12% соответственно. Измерения сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона и эстрадиола в течение исследования показало подавление яичниковой гормональной активности у некоторых женщин, хотя измерения уровня прогестерона в сыворотке крови обнаружили, что нет никаких гормональных симптомов овуляции у одной из 16 женщин. Влияние изменений уровня сывороточных фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и незначительного увеличения вывода

левоноргестрела на овуляторной активности яичников неизвестен (см. Раздел «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы» по дозировке для женщин, принимающих гормональные контрацептивы и подразделение «Гормональные контрацептивы» раздела «Особенности применения»). Влияние ламотриджина в суточной дозе 300 мг не исследовался. Исследования других гормональных контрацептивов также не проводились.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев, принимавших рифампицин, увеличивался уровень вывода и уменьшался период полувыведения ламотриджина вследствие индукции печеночных ферментов, ответственных за печеночные. У пациентов, получающих терапию рифампицином, следует применять режим лечения, рекомендованный для лечения ламотриджином и соответствующими индукторами глюкуронизации (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

По данным исследований, проведенных с участием здоровых добровольцев, лопинавир/ритонавир примерно вдвое снижают плазменную концентрацию ламотриджина путем индукции глюкуронизации. Для лечения пациентов, которые уже применяют лопинавир/ритонавир, следует соблюдать режим терапии, рекомендованного при применении ламотриджина и индукторов глюкуронизации (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

По данным исследований с участием здоровых добровольцев, применение атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) уменьшало AUC и C_{max} ламотриджина в плазме крови (в дозе 100 мг) в среднем на 32% и 6% соответственно (см. Раздел «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы»).

По данным по изучению *in vitro* влияния ламотриджина на органические катионные транспортеры 2 (ОКТ 2) было продемонстрировано, что ламотриджин, но не N (2) -глюкуронид метаболит, является ингибитором ОКТ 2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором ОКТ 2 с IC₅₀ показателем 53,8 мкм (см. Раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с привлечением лабораторных тестов.

Сообщалось о взаимодействии ламотриджина с тестами, которые применяются для быстрого определения некоторых лекарственных средств в моче, результатом чего могут стать ложно-положительные показатели, особенно при

определении фенциклидина. Для подтверждения положительных результатов необходимо применить альтернативный более специфический химический метод.

Особенности применения

Специальные предостережения

Кожные высыпания

В течение первых 8 недель от начала лечения ламотриджином может возникать побочная реакция со стороны кожи в виде высыпаний. В большинстве случаев высыпания умеренные и проходят без лечения, однако сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций, которые требовали госпитализации и прекращения лечения Ламикталом. К ним относились случаи возникновения высыпаний, потенциально угрожающих жизни, в частности синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакция на лекарства с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) (см. Раздел «Побочные реакции»).

Пациентам, у которых возникали синдром Стивенса - Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакция на лекарства с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS) после применения ламотриджина, назначать повторно ламотриджин нельзя. У взрослых, принимавших участие в исследованиях с соблюдением современных рекомендаций по дозировке Ламиктала, частота тяжелых кожных высыпаний составляет примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно у половины этих случаев диагностировался синдром Стивенса - Джонсона (1 на 1000).

Частота тяжелых кожных высыпаний у больных биполярное расстройство составляет 1 на 1000.

У детей риск возникновения серьезных кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

По данным исследований по применению Ламиктала, частота случаев сыпи, которые приводили к госпитализации, у детей варьирует от 1 на 300 до 1 на 100 больных.

У детей первые признаки кожных высыпаний могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны уделить внимание возможности развития побочной реакции на препарат у детей, у которых возникают высыпания и лихорадка в течение первых 8 недель терапии.

Общий риск возникновения кожных высыпаний, очевидно, тесно связан с высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения доз при терапии ламотриджином (см. Раздел «Способ применения и дозы»), а также с сопутствующим применением вальпроата (см. Раздел «Способ применения »).

С осторожностью следует применять ламотриджин для лечения больных, имели аллергию или высыпания при применении других противоэпилептических препаратов в анамнезе, поскольку частота появления умеренных высыпаний после лечения ламотриджином у этой группы пациентов была в три раза выше, чем в группе без такого анамнеза.

При появлении высыпаний на коже следует немедленно осмотреть пациента (как взрослого, так и ребенка) и прекратить прием Ламиктала, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Не рекомендуется повторно начинать лечение ламотриджином, когда оно было прекращено из-за появления высыпаний в результате предшествующего лечения ламотриджином. В таком случае при решении вопроса о повторном назначении препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и возможный риск.

Также сообщалось, что кожные высыпания являются частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами, включают лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения крови, нарушение функции печени и асептический менингит (см. Раздел «Побочные реакции»). Синдром может иметь различные степени тяжести и изредка может приводить к диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние признаки гиперчувствительности (например, лихорадка и лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии кожных высыпаний. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно осмотреть и при отсутствии других причин прекратить прием Ламиктала.

В большинстве случаев после отмены препарата асептический менингит имеет обратное развитие, но в некоторых случаях может возобновляться при повторном назначении ламотриджина. Повторное назначение ламотриджина вызывает быстрое возвращение симптомов, часто имеют более тяжелый характер. Пациентам, которым ламотриджин был отменен в связи с появлением асептического менингита при предыдущем его назначении, назначать ламотриджин повторно нельзя.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Сообщалось о случаях ГЛГ у пациентов, принимающих ламотриджин (см. Раздел «Побочные реакции»). ГЛГ характеризуется следующими клиническими признаками и симптомами, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопении, высокий уровень ферритина в сыворотке крови, гипертриглицеридемия и аномалии функции печени и свертываемость. Симптомы возникают обычно в течение 4 недель после начала лечения. ГЛГ может быть опасным для жизни.

Пациентов следует предупредить о возможных симптомах, связанных с ГЛГ, и посоветовать немедленно обратиться к врачу в случае их возникновения во время лечения ламотриджином.

Следует немедленно обследовать пациентов у которых наблюдаются такие симптомы, и рассмотреть возможность диагноза ГЛГ. Терапию ламотриджином следует прекратить, если альтернативная этиология возникновения вышеупомянутых симптомов не может быть установлена.

Суицидальный риск

У больных эпилепсией могут возникать симптомы депрессии и/или биполярного расстройства и существуют свидетельства того, что больные эпилепсией и биполярное расстройство имеют повышенный суицидальный риск.

От 25 до 50% пациентов с биполярными расстройствами имеют по меньшей мере одну суицидальную попытку. Они могут чувствовать ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальных намерений и поведения (суицидальность) независимо от того, применяли они препараты для лечения биполярного расстройства, в частности Ламиктал или нет.

При лечении больных с различными показаниями, включая эпилепсию, противоэпилептическими препаратами сообщалось о суицидальных намерениях и поведении. По данным метаанализа рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований с применением противоэпилептических препаратов, включая ламотриджин, было продемонстрировано незначительное увеличение риска суицидальных намерений и поведения. Механизм этого риска неизвестен, но имеющиеся данные не исключают возможности увеличения этого риска путем применения ламотриджина. Поэтому больных нужно тщательно контролировать на наличие в них признаков суицидальных намерений и поведения. В случае появления таких признаков больные и лица, ухаживающие за ними должны обратиться за медицинской помощью.

Клиническое ухудшение при биполярном расстройстве

Пациенты, которые лечатся Ламикталом по поводу биполярного расстройства, необходимо внимательно наблюдать при клиническом ухудшении (включающий появление новых симптомов) и при суицидальности, особенно в начале курса лечения или при изменении дозировки. У некоторых пациентов, тех, кто имеет в анамнезе суицидальное поведение или мысли, у молодых и пациентов, демонстрировали в значительной степени суицидальные намерения до начала лечения может быть больше риск появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, что будет требовать внимательного наблюдения во время лечения.

Пациентов (и лиц, ухаживающих за пациентами) нужно предупредить о необходимости наблюдения за любым ухудшением их состояния (включая появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных намерений/поведения или склонностью к самоповреждению для того, чтобы немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении этих симптомов.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в терапевтическое режима, включая возможно прекращение лечения у пациентов с проявлениями клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных намерений/поведения, особенно если эти симптомы являются тяжелыми, возникают внезапно и не является частью уже существующих симптомов.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Были получены данные, что комбинация «этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг» увеличивает выведение ламотриджина приблизительно в два раза, что, в свою очередь, уменьшает уровень ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Для получения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев нужно увеличить (путем титрования) поддерживающую дозу ламотриджина (в два раза). У женщин, которые еще не применяют препараты-индукторы печеночные ферменты и уже применяют гормональные контрацептивы с недельным перерывом между курсами (так называемый неделю без контрацептивов), может наблюдаться постепенное временное повышение уровня ламотриджина во время недельного перерыва. Это повышение будет большим, если дозу ламотриджина увеличить за несколько дней до или в течение недельного перерыва. Подробную информацию по дозировке см. в подразделе «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы». Поэтому

женщины, которые начинают принимать пероральные контрацептивы или заканчивают курс применения пероральных контрацептивов, должны постоянно находиться под наблюдением врача и в большинстве случаев им нужна будет коррекция дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительной препараты не были изучены, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

По результатам клинического исследования по изучению взаимодействия, в котором участвовали

16 здоровых добровольцев, было обнаружено незначительное увеличение выведения левоноргестрела и изменения уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке в случае, когда ламотриджин применялся вместе с гормональными контрацептивами (комбинация «этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг») (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Влияние этих изменений на овуляцию яичников неизвестен. Но нельзя отбрасывать возможности, у некоторых пациентов, которые одновременно принимают ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения приводят к снижению эффективности последних. Поэтому пациенты должны своевременно сообщать об изменениях в менструальном цикле, например о появлении внезапного кровотечения.

Влияние ламотриджина на субстраты органических катионных транспортеров 2 (ОКТ 2)

Ламотриджин является ингибитором почечной тубулярной секреции через белки органических катионных транспортеров (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Это может вызвать увеличение плазменного уровня некоторых препаратов, экскретируются главным образом вышеприведенным путем. Поэтому применение Ламиктала с субстратами ОКТ 2, имеющие узкий терапевтический индекс, например с дофетилида, не рекомендуется.

Дигидрофолатредуктаза

Ламиктал является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном применении возможно его влияние на метаболизм фолатов. Однако при длительном применении Ламиктала не происходило каких-либо существенных изменений количества гемоглобина, среднего объема

эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке и эритроцитах в течение 1 года и концентрации фолатов в эритроцитах в течение 5 лет.

Почечная недостаточность

В исследованиях однократной дозы у пациентов с терминальными стадиями почечной недостаточности концентрации ламотриджина в плазме существенно не менялись. Однако возможна кумуляция глюкуронидного метаболита. Поэтому при лечении пациентов с поражениями почек необходимо соблюдать осторожность.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Ламиктал не следует назначать пациентам, которые уже лечатся любым другим препаратом, содержащим ламотриджин без консультации врача.

Бругада - тип ЭКГ

Аритмогенная ST-T аномалия и типичная ЭКГ Бругада наблюдались у пациентов, получавших ламотриджин. Следует тщательно взвесить вопрос о применении ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада.

Развитие у детей

Данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, формирование когнитивных, эмоциональных и поведенческих функций нет.

Эпилепсия

Внезапное прекращение приема Ламиктала, как и других противосудорожных средств, может спровоцировать увеличение частоты приступов. За исключением тех случаев, когда состояние пациента требует внезапного прекращения приема препарата (как, например, при появлении высыпаний), дозу Ламиктала следует снижать постепенно, не менее 2 недель.

По данным литературы, тяжелые эпилептические припадки могут вызвать рабдомиолиз, полиорганной недостаточности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом.

Аналогичные случаи возможны и на фоне лечения Ламикталом.

Может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в частоте возникновения приступов вместо улучшения состояния. У больных, имеющих более 1 тип приступов, улучшение контроля за одним типом приступов следует тщательно взвесить по сравнению с ухудшением контроля за другим типом приступов. Лечение Ламикталом может обострять миоклонические припадки.

Есть данные, что ответ на лечение ламотриджином в комбинации с индукторами ферментов является слабее, чем на лечение ламотриджином в комбинации с противоэпилептическими средствами, не индуцируют ферменты. Причина этого неизвестна.

При лечении детей с типичными малыми эпилептическими приступами эффект достигается не у всех пациентов.

Биполярное расстройство

Дети (до 18 лет)

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения у детей (в возрасте до 18 лет) с большими депрессивными расстройствами и другими психиатрическими расстройствами.

Фертильность

Применение Ламиктала в репродуктивных исследованиях на животных не нарушало фертильности. Данных о влиянии Ламиктала на фертильность у людей нет.

Тератогенность

Ламиктал является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы. Теоретически существует риск врожденных пороков плода человека, если женщина во время беременности лечится ингибиторами фолатов. Однако репродуктивные токсикологические исследования Ламиктала на животных в дозах, превышающих терапевтические дозы для людей, не обнаружили тератогенного эффекта.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациенты с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не должны применять препарат.

Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами

По данным двух исследований с участием добровольцев было выявлено, что эффект ламотриджина, связанный с координацией зрения, движения глаз, управление телом и субъективный седативный эффект не отличаются от такового у плацебо. При применении ламотриджина в клинических исследованиях сообщалось о побочных реакциях неврологического характера, такие как головокружение и диплопия, поэтому пациентам следует сначала

оценить собственную реакцию на лечение ламотриджином, перед тем как сесть за руль автомобиля или работать с механизмами. Поскольку существует индивидуальная реакция на противоэпилептические лекарственные средства, пациенту следует проконсультироваться с врачом относительно особенностей управления автомобилем в этих случаях.

Применение в период беременности или кормления грудью

Общий риск, связанный с приемом противоэпилептических препаратов

Женщинам детородного возраста нужна консультация специалиста. Следует рассмотреть вопрос о лечении противоэпилептическими препаратами, когда женщина планирует беременность. У женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, необходимо избегать резкой отмены противоэпилептических препаратов, поскольку это может привести к рецидиву эпилептических приступов, может иметь серьезные последствия для женщины и плода. В любых случаях следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку применение комбинированной терапии ПЭП может быть связано с повышением риска развития врожденных пороков по сравнению с монотерапией, в зависимости от применяемых ПЭП.

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Беременность

Большое количество данных по беременным женщинам, получавшим монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности (более 8700), не указывают на существенное повышение риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, в том числе оральных ущелий. Исследования на животных показали эмбриофетальной токсичность.

Если терапия Ламикталом считается необходимым во время беременности, рекомендуется применение в минимально возможной терапевтической дозе.

Ламотриджин имеет легкий ингибиторный влияние на дигидрофолатредуктазу и поэтому, теоретически, может приводить к повышенному риску нарушения эмбриофетальной развития вследствие снижения уровня фолиевой кислоты (см. Раздел «Особенности применения»). Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты при планировании беременности и на ранних стадиях беременности.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на концентрацию ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в плазме во время

беременности с потенциальным риском потери контроля над приступами. После родов уровень ламотриджина может быстро расти с риском возникновения дозозависимых нежелательных явлений. Поэтому концентрации ламотриджина в сыворотке крови следует контролировать до, во время и после беременности, а также вскоре после родов. При необходимости следует адаптировать дозу для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке на том же уровне, что и до беременности, или адаптировать дозу в клинической ответа. Кроме того, после родов необходимо контролировать возникновение дозозависимых нежелательных явлений.

Период кормления грудью

Сообщается, что ламотриджин в различных концентрациях проникает в грудное молоко, в результате чего общая концентрация ламотриджина у новорожденного может достигать примерно 50% от концентрации ламотриджина, зарегистрированной в матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и риск развития побочных эффектов у младенца. Если женщина, которая получает лечение ламотриджином, решает кормить грудью, необходимо тщательно наблюдать за малышом и отслеживать нежелательные явления, такие как седативный эффект, сыпь, недостаточный прирост массы тела.

Фертильность

Исследования на животных не выявили влияния ламотриджина на фертильность

Способ применения и дозы

Ламиктал, таблетки, следует глотать целиком, не разжевывая и не разламывая.

Если расчетная доза ламотриджина (например, для лечения детей, страдающих эпилепсией, или пациентов с нарушением функции печени) не является кратной целым таблеткам, доза, которая применяется, должна соответствовать ближайшему меньшему количеству целых таблеток.

Повторный начало лечения.

Врачам следует оценить необходимость увеличения дозы до поддерживающей при возобновлении приема Ламиктала для пациентов, которые по каким-либо причинам прекратили прием Ламиктала, поскольку риск развития серьезного высыпания связан с высокими начальными дозами и превышением

рекомендованной схемы увеличения дозы ламотриджина (см. Раздел «Особенности применения»). Чем больший промежуток времени после приема предыдущей дозы, тем больше внимания следует уделять увеличению дозы до поддерживающей. Если интервал от момента прекращения приема ламотриджина превышает пять периодов полувыведения, следует повысить дозу Ламиктала к поддерживающей по существующей схеме.

Не рекомендуется возобновления приема Ламиктала для пациентов, прекративших прием через сыпь, связанный с предшествующей терапией Ламикталом, за исключением случаев, когда потенциальная польза от лечения явно превышает риск.

Эпилепсия.

Рекомендации по увеличению дозы и поддерживающие дозы для взрослых и детей от 13 лет (таблица 2), а также для детей от 2 до 12 лет (таблица 3) приведены ниже. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и темп дальнейшего ее увеличения (см. Раздел «Особенности применения»).

В случае отмены сопутствующих ПЭП или добавления других ПЭП/лекарственных средств в схемы лечения, содержащие ламотриджин, следует учитывать влияние, которое они могут иметь на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Таблица 2.

Рекомендуемые схемы лечения эпилепсии для взрослых и детей от 13 лет.

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
----------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------------------

<p>Монотерапия:</p>	<p>25 мг/сут (один прием)</p>	<p>50 мг/сут (один прием)</p>	<p>100 - 200 мг/сут (один или два приема). Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 50 - 100 мг каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа. Некоторым пациентам требовалась доза 500 мг/сут для достижения желаемого ответа.</p>
----------------------------	-------------------------------	-------------------------------	---

Дополнительная терапия с применением вальпроата (ингибитора глюкуронирование ламотриджина, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>12,5 мг/сут (принимать по 25 мг через день)</p>	<p>25 мг/сут (принимать по 25 мг через день)</p>	<p>100 - 200 мг/сут (один или два приема). Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 25 - 50 мг каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа.</p>
--	--	--	---

Дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина	25 мг/сут (один прием)	50 мг/сут (один прием)	100 - 200 мг/сут (один или два приема). Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 50 - 100 мг каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа.
---	------------------------	------------------------	---

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, рекомендованную для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

Таблица 3.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет рекомендуемая схема лечения эпилепсии (общая суточная доза в мг/кг/сутки).

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
----------------------	-------------------------	-------------------------	------------------------------------

<p>Монотерапия типичных абсансов</p>	<p>0,3 мг/кг/сут (один или два приема в сутки)</p>	<p>0,6 мг/кг/сут (один или два приема в сутки)</p>	<p>1 - 15 мг/кг/сут (один или два приема в сутки).</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0,6 мг/кг/сут каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг/сут.</p>
<p>Дополнительная терапия с применением вальпроата (ингибитора глюкуронирование ламотриджина, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)</p>			

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>0,15 мг/кг/сут * (один прием в сутки)</p>	<p>0,3 мг/кг/сут (один прием в сутки)</p>	<p>1 - 5 мг/кг/сут (один или два приема в сутки). Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0,3 мг/кг/сут каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг/сут.</p>
--	--	---	--

Дополнительная терапия без применения вальпроата и с применением индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира</p>	<p>0,6 мг/кг/сут (два приема)</p>	<p>1,2 мг/кг/сут (два приема)</p>	<p>5 - 15 мг/кг/сут (один или два приема). Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 1,2 мг/кг/сут каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 400 мг/сут.</p>
---	-----------------------------------	-----------------------------------	---

Дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не оказывают значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина</p>	<p>0,3 мг/кг/сут (один или два приема)</p>	<p>0,6 мг/кг/сут (один или два приема)</p>	<p>1 - 10 мг/кг/сут (один или два приема).</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0.6 мг/кг/сут каждые одну или две недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг/сут.</p>
--	--	--	--

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

* Если расчетная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1 мг или более, но менее 2 мг, разрешается прием 2 мг Ламиктала, таблеток, диспергируются, через день в течение 2 первых недель. Если расчетная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 1 мг, принимать Ламиктал не рекомендуется.

Для обеспечения поддержания терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и менять дозу в случае изменения массы тела. Вполне вероятно, что пациенты в возрасте от двух до шести лет нуждаются в поддерживающей дозе, приближающейся к верхней границе

рекомендованного диапазона.

Если эпилептический контроль достигается с помощью дополнительной терапии, применение сопутствующих ПЭП можно отменить и продолжить монотерапии Ламикталом.

Дети до 2 лет.

Данные по эффективности и безопасности применения ламотриджина для дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет (см. Раздел «Особенности применения») ограничены. Данные по применению ламотриджина детям в возрасте до 1 месяца отсутствуют. Поэтому, Ламиктал не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 2 лет. Если на основании клинической потребности принято решение о терапии Ламикталом см. «Особенности применения».

Биполярное расстройство.

Рекомендовано увеличение дозы и поддерживающие дозы для взрослых старше 18 лет приведены в таблицах ниже. Схема перехода включает увеличение дозы ламотриджина до поддерживающей стабилизационной дозы в течение шести недель (таблица 4), после чего другие психотропные и/или противоэпилептические препараты могут быть отменены в случае клинической целесообразности (таблица 5). Схемы коррекции дозы после дополнительного назначения других психотропных лекарственных средств и/или ПЭП приведены в таблице 6. Из-за риска развития сыпи начальная доза и темп дальнейшего повышения дозы не должны превышать (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблица 4.

Взрослые (старше 18 лет) рекомендуемая схема увеличения дозы до достижения поддерживающей стабилизационной суточной дозы при лечении биполярных расстройств

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	5-я неделя	Целевая стабилизационная доза (6-я неделя)*
----------------------	-------------------------	-------------------------	-------------------	--

Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина.</p>	<p>25 мг/сут (один прием)</p>	<p>50 мг/сут (один или два приема)</p>	<p>100 мг/сут (один или два приема)</p>	<p>200 мг/сут - обычная целевая доза для получения оптимального ответа (один или два приема). В клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне 100-400 мг/сут</p>
---	-------------------------------	--	---	---

Дополнительная терапия с применением вальпроата (ингибитор глюкуронирование ламотриджина - см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>12,5 мг/сут (по 25 мг через день)</p>	<p>25 мг/сут (один прием)</p>	<p>50 мг/сут (один или два приема)</p>	<p>100 мг/сут - обычная целевая доза для получения оптимального ответа (один или два приема). Можно применять максимальную дозу 200 мг/сут в зависимости от клинического ответа.</p>
--	--	-------------------------------	--	--

Дополнительная терапия без применения вальпроата и с применением индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира	50 мг/сут (один прием)	100 мг/сут (два приема)	200 мг/сут (два приема)	300 мг/сут на 6-й неделе, в случае необходимости обычная целевая доза 400 мг/сут увеличивается на 7-й неделе для достижения оптимального ответа (два приема)
--	------------------------	-------------------------	-------------------------	--

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему увеличения дозы, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина с вальпроатом.

Целевая стабилизационная доза изменяется в зависимости от клинического ответа.

Таблица 5.

Взрослые (от 18 лет): поддерживающая стабилизационная суточная доза после отмены применения сопутствующих лекарственных средств для лечения биполярных расстройств.

После достижения необходимой поддерживающей стабилизационной дозы другие психотропные препараты могут быть отменены согласно приведенным ниже схемам.

Схема лечения	Текущая стабилизационная доза ламотриджина (до прекращения приема)	1-я неделя (начинается с прекращения приема)	2-я неделя	3-я неделя и далее *
---------------	--	--	------------	----------------------

Прекращение приема препарата (ингибитор глюкуронирование ламотриджина, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») в зависимости от начальной дозы ламотриджина

В случае отмены вальпроата стабилизационную дозу удваивают, не превышая уровня увеличения более чем на 100 мг/неделю	100 мг/сут	200 мг/сут	Поддерживают дозу 200 мг/сут (два приема)	
	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут	Поддерживают 400 мг/сут

Прекращение приема индукторов глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействия в зависимости от начальной дозы ламотриджина»)

Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира	400 мг/сут	400 мг/сут	300 мг/сут	200 мг/сут
	300 мг/сут	300 мг/сут	225 мг/сут	150 мг/сут
	200 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут

Прекращение приема лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина	Поддерживают целевую дозу, полученную в результате увеличения (200 мг/сут за два приема) (Диапазон доз 100-400 мг/сут)
---	---

Для пациентов, принимающих лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), рекомендованная Схема лечения ламотриджином предполагает первоначальное поддержания текущей дозы и дальнейшую коррекцию дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.

* При необходимости дозу можно увеличить до 400 мг/сут.

Таблица 6.

Взрослые (от 18 лет): коррекция суточной дозы при дополнительном назначении других препаратов для пациентов с биполярными расстройствами.

Клинического опыта изменения дозировки ламотриджина при назначении других препаратов нет.

Однако, на основе данных о взаимодействии лекарственных средств, могут быть рекомендованы следующие схемы.

Схема лечения	Текущая стабилизационная доза (до дополнительного назначения)	1-я неделя (начинается с дополнительного назначения)	2-я неделя	3-я неделя и далее
Дополнительное назначение препарату (ингибитор глюкуронирование ламотриджина, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») в зависимости от начальной дозы ламотриджина				
Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения препарату независимо от применения любых сопутствующих лекарственных средств	200 мг/сут	100 мг/сут	Поддерживать дозу 100 мг/сут	
	300 мг/сут	150 мг/сут	Поддерживать дозу 150 мг/сут	
	400 мг/сут	200 мг/сут	Поддерживать эту дозу 200 мг/сут	

Дополнительное назначение индукторов глюкуронирование ламотриджина пациентам, которые не принимают вальпроат (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), в зависимости от начальной дозы ламотриджина:

Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения нижеприведенных препаратов без применения вальпроата: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир	200 мг/сут	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут
	150 мг/сут	150 мг/сут	225 мг/сут	300 мг/сут
	100 мг/сут	100 мг/сут	150 мг/сут	200 мг/сут

Дополнительное назначение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения других лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на глюкуронирование ламотриджина	Поддерживают целевую дозу, полученную в результате увеличения (200 мг/сут, диапазон доз 100-400 мг/сут)
--	---

У пациентов, принимающих лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

Отмена ламотриджина у пациентов с биполярными расстройствами.

По данным клинических исследований, не отмечалось повышения частоты, степени тяжести или типа побочных реакций после быстрой отмены ламотриджина сравнению с плацебо. Поэтому пациенты могут прекращать прием Ламиктала без постепенного снижения дозы.

Дети (до 18 лет).

Ламиктал не рекомендуется для применения у детей с биполярными расстройствами (в возрасте до 18 лет), поскольку рандомизированные исследования отмены не продемонстрировали его значительной эффективности и показали повышение уровня суицидальности (см. Раздел «Особенности применения»).

Общие рекомендации по дозировке Ламиктала для особых групп пациентов.

Женщины, которые принимают гормональные контрацептивы.

Применение комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) повышает клиренс ламотриджина примерно вдвое, что приводит к снижению уровня ламотриджина. После титрования может потребоваться применение более высоких поддерживающих доз ламотриджина (почти вдвое больших) для достижения максимальной терапевтической ответа. В течение недели, когда препарат не принимался, наблюдалось двукратное повышение уровня ламотриджина. Дозозависимы побочные реакции не исключаются. Поэтому следует рассмотреть вопрос о применении контрацепции, не предусматривает недели, когда препарат не принимается, как терапии первой линии (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы; см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Начало приема гормональных контрацептивов пациентами, которые принимают поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимают индукторов его глюкуронизации.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев необходимо увеличить вдвое (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Рекомендуется, чтобы от начала приема гормональных контрацептивов доза ламотриджина увеличивалась на 50 - 100 мг/сут каждую неделю, в соответствии с индивидуальной клинической ответа. Увеличение дозы не должно превышать указанного уровня, если только по клиническим ответом на лечение такое превышения не потребуются.

Измерением концентрации ламотриджина в сыворотке до и после начала применения гормональных контрацептивов можно подтвердить, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. При необходимости дозу следует адаптировать. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, предусматривающие одну неделю неактивного лечения (неделя без применения таблеток), контроль уровня ламотриджина в сыворотке следует проводить в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приема таблеток. Необходимо рассмотреть возможность применения контрацептивных препаратов, не предусматривают недели без приема таблеток, как терапии первой линии (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы; см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимают препараты, которые индуцируют глюкуронирование ламотриджина.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев необходимо снизить на 50% (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Рекомендуется постепенно снижать дозу ламотриджина на 50-100 мг в неделю (не более 25% от общей суточной дозы в неделю) в течение 3 недель, если не существует других показаний на основании индивидуальной клинической ответа.

Измерением концентрации ламотриджина в сыворотке крови до и после начала применения гормональных контрацептивов можно подтвердить, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. У женщин, которые хотят прекратить прием гормональных контрацептивов, предусматривающие одну неделю неактивного лечения (неделя без применения таблеток), контроль уровня ламотриджина в сыворотке крови должен проводиться в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приема таблеток. Образцы для оценки уровня ламотриджина после постоянного прекращения приема контрацептива не следует собирать в течение первой недели после прекращения его приема.

Начало терапии ламотриджином у женщин, которые уже принимают гормональные контрацептивы.

Повышение дозы должно соответствовать рекомендациям по стандартной дозы, приведенным в таблицах.

Начало и прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина, а также ПРИНИМАЮТ индукторы глюкуронирование ламотриджина.

Корректировка рекомендованной поддерживающей дозы ламотриджина не является обязательным.

Одновременное применение с атазанавиром/ритонавиром.

Корректировка рекомендованной дозы ламотриджина в случае его добавления к существующей терапии атазанавиром/ритонавиром не является обязательным.

Пациентам, которые уже принимают поддерживающую дозу ламотриджина и не принимают индукторы глюкуронизации, в случае дополнительного назначения атазанавира/ритонавира может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, а в случае прекращения приема атазанавира/ритонавира - ее уменьшения.

Контроль уровня ламотриджина в плазме крови следует проводить до и в течение 2 недель после начала или отмены атазанавира/ритонавира для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Одновременное применение с лопинавиром/ритонавиром.

Корректировка рекомендованной дозы ламотриджина в случае его добавления к существующей терапии лопинавира/ритонавиром не является обязательным.

Пациентам, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и не принимают индукторы глюкуронизации, при дополнительном назначении лопинавира/ритонавира может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, а в случае отмены лопинавира/ритонавира - ее уменьшения. Мониторинг ламотриджина в плазме следует проводить до и в течение 2-х недель после начала или отмены лопинавира/ритонавира для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Корректировка дозы препарата в соответствии с рекомендуемой схемой не является обязательным. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе значительно не отличается от таковой у взрослых пациентов в возрасте до 65 лет.

Почечная недостаточность.

При применении Ламиктала пациентам с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальную дозу ламотриджина устанавливают в соответствии с предназначенных сопутствующих лекарственных средств; уменьшение поддерживающей дозы может быть эффективным для пациентов со значительными нарушениями функции почек (см. раздел «Особенности применения»).

Печеночная недостаточность.

Начальное, растущую и поддерживающую дозы следует уменьшить примерно на 50% пациентам с умеренным (степень В по классификации Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелым (степень С по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности. Растущую и поддерживающую дозы нужно корректировать в зависимости от клинического ответа.

Дети

Действие ламотриджина в качестве монотерапии для лечения детей в возрасте до 2 лет или дополнительной терапии для лечения детей в возрасте до 1 месяца не изучалась. Эффективность и безопасность ламотриджина как дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены. Поэтому не рекомендуется применять детям в этой возрастной категории.

Ламотриджин не показан для применения у детей (до 18 лет) с биполярным расстройством из-за того, что эффективность препарата не было установлено и в связи с повышенным риском возникновения суицидальных намерений (см. Раздел «Особенности применения»).

Передозировка

Симптомы и признаки

Есть сообщения о случаях острой передозировки (при приеме доз в 10-20 раз превышали максимальные терапевтические дозы), включая летальные исходы. Симптомами передозировки были атаксия, нистагм, нарушение сознания, большие эпилептические припадки и кома. Также при передозировке сообщалось о расширении комплекса QRS (задержка внутрижелудочкового проведения). Расширение комплекса QRS до более 100 мсек может быть связано с более тяжелой токсичностью.

Лечение

В случае передозировки пациента необходимо госпитализировать для проведения соответствующей поддерживающей терапии. Необходимо применить терапию, направленную на снижение абсорбции (активированный уголь), если это необходимо. Дополнительное лечение назначается по клиническим показаниям. Нет опыта применения гемодиализа для лечения передозировки. В шести добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина было выведено из организма во время 4-часового сеанса гемодиализа.

Побочные реакции

Побочные реакции для показаний к лечению эпилепсии и биполярных расстройств, основанные на имеющихся данных контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта, указанные в таблице ниже. Частотные категории полученные в ходе контролируемых клинических исследований (монотерапии эпилепсии (обозначены как †) и биполярного расстройства (обозначены как §)). Если частотные категории по клиническим данным исследований эпилепсии и биполярного расстройства отличаются, применяется самая низкая частота. При отсутствии данных контролируемых клинических исследований частотные категории были получены с другой клинического опыта.

Нежелательные реакции распределены по частоте следующим образом:

очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100, <1/10$); нечасто ($> 1/1000, <1/100$) редко ($> 1/10000, <1/1000$); очень редко ($<1/10000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Системы и органы	Побочные реакции	Частота
Со стороны крови и лимфатической системы	Гематологические нарушения ¹ , включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластической анемией, агранулоцитоз.	Очень редко
	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (см. Раздел «Особенности применения»).	Очень редко
	Лимфоденопатия ¹ .	Неизвестно

Со стороны иммунной системы	Синдром гиперчувствительности ² (в том числе такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, отклонения показателей крови и печени от нормы, ДВС, полиорганная недостаточность). Гипогаммаглобулинемия.	Очень редко Неизвестно
Психиатрические расстройства	Агрессия, раздражительность. Спутанность сознания, галлюцинации, тики. Кошмары.	Часто Очень редко Неизвестно
Со стороны нервной системы	Головная боль§. Сонливость † §, головокружение † §, тремор †, бессонница †, тревожный стан§. Атаксия †. Нистагм †. Неустойчивость, нарушения движения, обострение болезни Паркинсона ³ , экстрапирамидные эффекты, хореоатетоза †, увеличение частоты приступов. Асептический менингит (см. Раздел «Особенности применения»).	Дуже часто Часто Нечасто Редко Очень редко Редко
Со стороны органов зрения	Диплопия †, нечеткость зрения † Конъюнктивит	Нечасто Редко
Со стороны ЖКТ	Тошнота †, рвота †, диарея †, сухость во рту§	Часто
Со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность, дисфункция печени ⁴ , повышение показателей функции печени	Очень редко

Со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожная сыпь ^{5 † §} . Алопеция. Синдром Стивенса-Джонсона [§] . Токсический эпидермальный некролиз. Реакция на лекарство с эозинофилией и системными проявлениями.	Дуже часто Нечасто Редко Очень редко Очень редко
Со стороны скелетных мышц и соединительной ткани	Артралгия [§] . Волчаночноподобного реакции.	Часто Очень редко
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость [†] , боль [§] , боль в спине [§]	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

1 Гематологические отклонения и лимфаденопатия могут быть как связаны, так и не связанные с синдромом гиперчувствительности (см. «Со стороны иммунной системы»).

2 Также сообщалось о сыпь как часть синдрома гиперчувствительности, который сопровождался различными системными симптомами, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, отклонения в параметрах крови и нарушение функции печени. Синдром может иметь различные степени тяжести и в редких случаях может приводить к диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние признаки гиперчувствительности (например, лихорадка и лимфаденопатия) могут появляться даже при отсутствии кожной сыпи. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно обследовать и, при отсутствии других причин, отменить прием Ламиктала.

3 Эти реакции наблюдались в клинической практике при других клинических состояниях.

Было отмечено, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, и отдельные сообщения о экстрапирамидные эффекты и хореоатетоза у пациентов без этого состояния.

4 Нарушение функции печени обычно ассоциируется с реакциями гиперчувствительности, но описаны отдельные случаи без выраженных симптомов гиперчувствительности.

5 В клинических исследованиях среди взрослых сыпь наблюдался в 8-12% пациентов, принимавших ламотриджин, и в 5-6% пациентов, принимавших плацебо. Сыпь был причиной отмены препарата у 2% пациентов. Кожная сыпь имел макулопапулезная характер, чаще всего возникал в течение восьми недель от начала лечения и исчезал после отмены Ламиктала (см. Раздел «Особенности применения»). Сообщалось о возникновении тяжелых потенциально опасных для жизни кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический

эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и реакцию на лекарства с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Хотя большинство пациентов после отмены ламотриджина выздоравливают, у некоторых пациентов остаются необратимые рубцы; в редких случаях эти синдромы приводили к смерти (см. раздел «Особенности применения»).

Общий риск возникновения кожной сыпи, очевидно, тесно связан с:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения дозы при терапии ламотриджином (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- параллельным применением вальпроата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Также сообщалось, что кожная сыпь является частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами (см. «Со стороны иммунной системы»).

Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии ламотриджином. Механизм, с помощью которого ламотриджин влияет на костный метаболизм, не определено.

Срок годности

3 года.

Условия хранения

Хранить при температуре ниже 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

Упаковка

По 10 таблеток в блистере из поливинилхлорид/алюминиевой фольги. По 3 блистера в картонной коробке.

Категория отпуска

По рецепту.

Производитель

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша/GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A., Poland.

Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности

189, ул. Грюнвальдская, 60-322 Познань, Польша/189 Grunwaldzka Str., 60-322 Poznan, Poland.

Источник инструкции

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины.](#)