Инструкция по применению
Ламиктал Таблетки 100 мг 30 шт

Характеристики

Форма выпуска: Таблетки
Страна: Польша
Производитель: Хелеон
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ламотриджин
Количество в упаковке: 30
Дозировка действующего вещества: 100 мг
Срок годности: 36.0



Описание

Таблетки от бледно-желтого до желто-коричневого цвета, квадратные со скругленными углами. Одна сторона плоская, с выдавленной надписью " GSEE5", другая сторона многогранная, с выпуклым квадратом с выдавленной цифрой 100.

Действующее вещество

Ламотриджин

Состав

Таблетки - 1 таб.: Действующее вещество: Ламотриджин - 100,0 мг; Вспомогательные вещества: Лактозы моногидрат - 98,8 мг; Целлюлоза микрокристаллическая - 98,8 мг; Карбоксиметилкрахмал натрия - 10,0 мг; Повидон - 10,0 мг; Магния стеарат - 1,6 мг; Краситель железа оксид желтый - 0,8 мг. По 10 таблеток в блистере из ПВХ /алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника,

практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Наблюдаются значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента. Распределение Ламотриджин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 55%. Маловероятно, что высвобождение препарата из связи с белками может приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92-1,22 л/кг. Метаболизм В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтранфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие. Выведение У здоровых взрослых средний равновесный клиренс ламотриджина составляет в среднем 39 ± 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится через почки в неизмененном виде, около 2% через кишечник. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 до 35 часов. У больных с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32% по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают одновременно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 часов при одновременном применении с препаратами-индукторами глюкуронирования, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается, в среднем, до 70 часов при одновременном применении с вальпроатами. Особые группы пациентов Дети У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 часам при одновременном применении с препаратами, индуцирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 часов при одновременном применении с вальпроатами. Пациенты пожилого возраста Клинически значимые различия в

клиренсе ламотриджина у больных пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены. Пациенты с нарушением функции почек При нарушении функции почек начальная доза ламотриджина рассчитывается в соответствии со стандартной схемой назначения противоэпилептического препарата. Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек. Пациенты с нарушением функции печени Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта. Клиническая эффективность у пациентов с биполярным аффективным расстройством Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных результатов было установлено, что продолжительность ремиссии, определявшаяся как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода мании и гипомании после стабилизации, дольше в группе ламотриджина по сравнению с плацебо. Продолжительность ремиссии более выражена для депрессии.

Показания

Эпилепсия Дети от 3 до 12 лет Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием ламотриджина продолжен в монотерапии. Монотерапия типичных абсансов. Взрослые и дети (старше 12 лет) Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии. Биполярное аффективное расстройство Взрослые (18 лет и старше) Предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярным аффективным расстройством.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать. Если рассчитанная доза препарата Ламиктал® (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. Возобновление применения препарата В случае возобновления применения препарата Ламиктал® врачи должны 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 прошло времени 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 препаратом Ламиктал® 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 препарата Ламиктал® 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 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/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза препарата Ламиктал® 500 мг /сут. Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2) Начальная доза препарата Ламиктал® при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг /кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут 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/сут 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 повышения дозы. В составе комбинированной терапии эпилепсии Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1) У пациентов, которые уже получают вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем - по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25-50 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут

оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема. У таких пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина в сочетании или без других ПЭП (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламиктал® составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 100 мг/сут 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/сут. У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение 1 недели. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема. Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал® при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет Режим дозирования Неделя 1-2 Неделя 3-4 Поддерживающая 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. КомбинЬрованная терапия с вальпроатами 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 вальпроатов Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина 50 мг (1 раз в сутки) 100 мг (в 2 приема) 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 другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина 25 мг (1 раз в сутки) 50 мг (1 раз в сутки) 100- 200 мг(в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличен а 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 вальпроатами. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламиктал® и рекомендованный режим повышения дозы. Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2) У детей,

принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,15 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 0,3 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1-5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем - 1,2 мг/кг/сут 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/сут в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут. У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем - 0,6 мг/кг/сут 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/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Вероятно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет потребуется 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 последующий режим повышения дозы. Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал® при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет Режим дозирования 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 вальпроатами 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/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут. Комбинированная терапия без вальпроатов Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими

индукторами глюкуронизации ламотриджина 0,6 мг/кг (в 2 приема) 1,2 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 глюкуронизацию ламотриджина. 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 /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 вальпроатами.Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, 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 вальпроаты, составляет менее 1 мг, ламотриджин назначать не следует. Дети младше 3 лет Применение препарата Ламиктал® 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 препарата Ламиктал® 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 режиму дозирования при лечении эпилепсии При отмене сопутствующих ПЭП, или добавлении ПЭП, или применении на фоне приема ламотриджина других лекарственных препаратов или ПЭП необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина. 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 препарата Ламиктал® 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 препарата Ламиктал® 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 глюкуронизации ламотриджина, 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 ингибиторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих

ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина. 50 мг (1 раз в сутки) 100 мг (в 2 приема в сутки) 200 мг (в 2 приема в сутки) 300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе терапии (в 2 приема в сутки) в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина. 25 мг (1 раз в сутки) 50 мг (в 1 или 2 приема 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 ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами. ** Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта. а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами Начальная доза препарата Ламиктал® у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, такие 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 100мг/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 глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина Начальная доза препарата Ламиктал® у таких пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и не принимающих 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 неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6 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 недели лечения. в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина Начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или в 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 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 препарата Ламиктал® 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 глюкуронизацииламотриджина, например, вальпроатов Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/нед. То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут. Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема. б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина 400 мг 300 мг 200 мг 300 мг 225 мг 150 мг 200 мг 150 мг 100 мг в) После отмены других психотропных препаратов у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронизации ламотриджина 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 ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется поддерживать текущую дозу ламотриджина и подбор дозы ламотриджина необходимо проводить, основываясь на клиническом ответе. * При необходимости доза может быть увеличена до 400 мг/сут. а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами Сразу после отмены вальпроатов, целевую стабилизирующую дозу препарата Ламиктал® следует удвоить и поддерживать на этом уровне. б) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина Дозу препарата Ламиктал® следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации. в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина Во время отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламиктал®, достигнутая в процессе режима повышения. Коррекция суточной дозы препарата Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз препарата Ламиктал® после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие

рекомендации (Таблица 5). Таблица 5. Коррекция суточных доз препарата Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов Режим дозирования Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут) Неделя 1 Неделя 2 Неделя 3 и далее а) Добавление ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроатов), в зависимости от исходной дозы ламотриджина 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 глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина. 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 другихпрепаратов, которыене оказывают значительного индуцирующего илиингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина 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 ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами. Отмена терапии препаратом Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством Во время проведения клинических исследований резкая отмена препарата Ламиктал® не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций по сравнению с плацебо. Таким образом, пациентам можно отменять препарат Ламиктал® без постепенного снижения его дозы. Дети и подростки младше 18 лет Препарат Ламиктал® не показан для лечения биполярного аффективного расстройства у детей и подростков младше 18 лет. Безопасность и эффективность применения ламотриджина при биполярном аффективном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались. Таким образом, рекомендации по дозированию не могут быть даны. Общие рекомендации по дозированию препарата Ламиктал® у особых групп пациентов Женщины, принимающие гормональные контрацептивы а) Применение препарата Ламиктал® пациентами, уже получающими гормональные контрацептивы: несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, нет необходимости в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы препарата Ламиктал® только на основании приема гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли препарат Ламиктал® к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина; или препарат Ламиктал®

применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1 для эпилепсии и Таблицу 3 для биполярного аффективного расстройства). б) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина: в большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина 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 препарата Ламиктал®. в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и НЕ получающими индукторы глюкуронирования ламотриджина: в большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламиктал®, но не более, чем на 50%. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата Ламиктал® 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 атазанавира в комбинации с ритонавиром Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме снижалась, коррекции режима дозирования препарата Ламиктал® при одновременном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламиктал® должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторами глюкуронизации ламотриджина) либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствии вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина. У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира в комбинации с ритонавиром - понизить. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) Не требуется коррекции режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у 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, соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта. Нарушение функции почек Пациентам с почечной

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

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому другому компоненту препарата.

Применение при беременности и кормлении грудью

Фертильность Исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились. Беременность Риск, связанный с ПЭП в целом Женщинам, способным к деторождению, необходимо проконсультироваться со специалистами. В случае если женщина планирует беременность, необходимость в лечении ПЭП должна быть пересмотрена. У женщин, которым проводится лечение эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения противоэпилептической 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 сердца и сосудов, 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 легкое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому, теоретически, может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровней фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты во время планирования беременности и на ранних стадиях беременности. Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременностей около 8 700 женщин, получавших монотерапию препаратом Ламиктал® в первом триместре 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, завершенное исследование по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития пороков ротовой полости по сравнению с другими серьезными пороками развития, возникающими после применения ламотриджина. Данных по применению препарата Ламиктал® при комбинированной терапии недостаточно, чтобы оценить, связан ли риск возникновения пороков развития с другими препаратами, применяемыми в комбинации с ламотриджином. Так же, как и другие препараты, препарат Ламиктал® 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 препарата Ламиктал беременным должно быть обеспечено соответствующей состоянию тактикой ведения больных. 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, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и потенциальный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая препарат Ламиктал®, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Побочные действия

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией или биполярным аффективным расстройством, были разделены на отдельные разделы, специфичные показаниям к применению. Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения но обоим показаниям к применению, включены в раздел "Пострегистрационное наблюдение". При рассмотрении общего профиля безопасности препарата Ламиктал® следует ознакомиться с информацией, содержащейся во всех трех разделах. Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100 и < 1/10), нечасто (≥ 1/1 000 и Частота встречаемости

нежелательных реакций Эпилепсия Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и при определении общего профиля безопасности препарата Ламиктал® должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством и пострегистрационного применения препарата. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - Очень часто: кожная сыпь; Редко: синдром Стивенса-Джонсона; Очень редко: токсический эпидермальный некролиз. В двойных слепых дополнительных клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникала у 10% пациентов и менее, принимавших препарат Ламиктал®, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. У 2% пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены препарата Ламиктал®. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, в основном появляется в течение 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата Ламиктал®. Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелой, потенциально опасной для жизни кожной сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых больных оставались необратимые рубцы, и в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом препарата. Общий риск развития сыпи тесно связан с: высокими начальными дозами препарата Ламиктал® и превышением рекомендуемой дозы при его применении; сопутствующим применением вальпроатов. Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках 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 связаны или не связаны с синдромом гиперчувствительности**. Нарушения со стороны иммунной системы - Очень редко: синдром гиперчувствительности** (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, нарушения со стороны крови и функции печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), полиорганная недостаточность). ** Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица и нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью клинической тяжести и может в редких случаях приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии таких признаков и

симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, препарат Ламиктал® следует отменить. Нарушения психики - Часто: агрессивность, раздражительность; Очень редко: тики, галлюцинации, спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы - Очень часто: головная боль; Часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор; Нечасто: атаксия; Редко: нистагм. Нарушения со стороны органа зрения - Нечасто: диплопия, нечеткость зрения. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - Часто: тошнота, рвота, 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 реакциями 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 у пациентов с биполярным аффективным расстройством и при определении общего профиля безопасности препарата Ламиктал® должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и пострегистрационного наблюдения. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - Очень часто: кожная сыпь; Редко: синдром Стивенса-Джонсона. При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по препарату Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12% всех пациентов, получавших препарат Ламиктал®, тогда как кожная сыпь в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством возникала у 8% пациентов, получавших препарат Ламиктал®, и у 6% пациентов, получавших плацебо. Нарушения со стороны нервной системы - Очень часто: головная боль; Часто: ажитация, сонливость, головокружение. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани - Часто: артралгия. Общие расстройства и нарушения в месте введения - Часто: боль, боль в спине. Пострегистрационное наблюдение Данный раздел включает нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению. При определении общего профиля безопасности препарата Ламиктал® данные нежелательные реакции должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и биполярным аффективном расстройством. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей - Редко: алопеция. Нарушения психики - Очень редко: ночные кошмары. Нарушения со стороны нервной системы -

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. Имеются сообщения о том, что препарат Ламиктал® может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона и в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореоатетоз у пациентов без предшествующих нарушений. Нарушения со стороны органа зрения - Очень часто: диплопия, нечеткое зрение; Редко: конъюнктивит. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта - Очень часто: тошнота, рвота; Часто: диарея. Только при эпилепсии Нарушения со стороны нервной системы - Очень редко: повышение частоты судорожных припадков.

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 внутрижелудочковой проводимости). Лечение Рекомендована госпитализация и проведение поддерживающей терапии в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра.

Взаимодействие с другими препаратами

УДФ-глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование микросомальных ферментов печени. В этой связи взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий. Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронирование ламотриджина Мощные ингибиторы глюкуронирования ламотриджина Мощные индукторы глюкуронирования ламотриджина Препараты, мало влияющие на глюкуронирование ламотриджина Вальпроевая кислота Карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир, комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел Препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин, фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалин, топирамат, зонизамид, арипипразол Влияние прочих пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они

могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотриджина. Взаимодействия с ПЭП Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронирование ламотриджина, снижает скорость его метаболизма и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза. Некоторые ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют микросомальные ферменты печени, Ускоряют глюкуронирование ламотриджина и его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных реакций со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у больных, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при приеме ламотриджина и окскарбазепина здоровыми добровольцами, результат снижения доз не изучался. При одновременном применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушают метаболизм друг друга. Сочетанное применение фелбамата в дозе 1200 мг 2 раза в сутки и ламотриджина 100 мг 2 раза в сутки не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина. При одновременном применении ламотриджина и габапентина кажущийся клиренс ламотриджина не менялся. Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались при оценке сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти данные показывают, что ламотриджин и леветирацетам не влияют на фармакокинетику друг друга. Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотриджина, таким образом прегабалин и ламотриджин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом. Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме. Однако прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15%. Прием зонизамида (в дозе 200-400 мг в сутки) в ходе клинической программы одновременно с ламотриджином (в дозе 150-500 мг в сутки) не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина. Исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации других ПЭП в плазме крови. Результаты исследований in vitro показали, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из связи с белками плазмы крови. Взаимодействия при сочетанном применении с другими психотропными препаратами Ламотриджин в дозе 100 мг/день не вызывает нарушения фармакокинетики безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) при их одновременном применении. Многократный прием бупропиона внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение AUC (площади под фармакокинетической кривой "концентрация-время") ламотриджина глюкуронида. Оланзапин в дозе 15 мг снижает AUC и Cmax

ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно, что клинически незначимо. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет кинетики оланзапина. Многократный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами. При этом отмечалась сонливость: у 12 из 14 пациентов при одновременном применении ламотриджина и рисперидона; у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона; ни у одного пациента при приеме одного ламотриджина. В исследовании у 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством, получавших по установленной схеме ламотриджин в дозе 100 мг/сут и более, дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжили лечение с приемом препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10% Cmax и AUC ламотриджина. Вероятно, такое влияние не будет иметь клинического последствия. Ингибирование действия ламотриджина амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, флуоксетином, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Изучение метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований in vitro также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина. Взаимодействия с гормональными контрацептивами Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина Прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызывает приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводит к снижению AUC и Cmax ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. В течение недели, свободной от приема активного препарата, наблюдается повышение плазменной концентрации ламотриджина. при этом концентрация ламотриджина. измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, в среднем в 2 раза выше, чем в период активной терапии. Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов В период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива - левоноргестрела, что приводило к снижению AUC и Cmax левоноргестрела на 19% и 12% соответственно. Измерение сывороточных концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение

подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменной концентрации прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг /день) не изучалось, и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились. Взаимодействия с другими препаратами Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронирование. Больным, принимающим рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим назначения ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при одновременном применении ламотриджина и препаратов. индуцирующих глюкуронирование. При применении лопинавира и/или ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50% концентрации ламотриджина в плазме, возможно, вследствие индукции глюкуронирования. У пациентов, одновременно принимающих лопинавир и/или ритонавир, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронирования. В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавира и/или ритонавира (300 мг/100 мг) приводил к снижению значений AUC и Cmax ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно. Результаты исследований in vitro показали, что именно ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является более мощным ингибитором (половина ингибирующей концентрации (IC50) варьирует от 53,8 нмоль/л до 186 нмоль/л соответственно), чем циметидин. Влияние на лабораторные показатели Ламотриджин, как сообщается, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, которые могут привести к ложноположительным результатам, особенно при выявлении фенциклидина (диссоциативный анестетик). Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

Особые указания

Кожная сыпь Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический

эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Тяжелые кожные реакции у взрослых больных, применяющих ламотриджин в соответствии с общепринятыми рекомендациями, развиваются с частотой примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000 больных). У больных с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 больных. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100 больных детей. У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии. Кроме того, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с: высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина; одновременным применением с вальпроатами. Осторожность необходима при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) у пациентов с таким анамнезом наблюдалась в три раза чаще при назначении ламотриджина, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом. При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов. Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица и нарушения со стороны крови и печени. Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (т.е. лихорадки, лимфаденопатии) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов больной должен немедленно обратиться к врачу и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин следует отменить. Асептический менингит Развитие асептического менингита является обратимым при отмене препарата в большинстве случаев и возобновляется в ряде случаев при повторном назначении. Повторное назначение приводит к быстрому возвращению симптомов, которые часто бывают более тяжелые. Ламотриджин не

назначают повторно пациентам, у которых прекращение лечения было ассоциировано с асептическим менингитом. Гормональные контрацептивы Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина в плазме. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронирования ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю приема неактивного препарата (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено больше, если очередное увеличение дозы ламотриджина будет проводиться непосредственно перед приемом или в период приема неактивного препарата. Медицинские работники должны овладеть клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку это может потребовать коррекции дозы ламотриджина. Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина. Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов Совместное назначение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (содержащего этинилэстрадиол и левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых больных, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Такие больные должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях. Дигидрофолат редуктаза Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолат редуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном назначении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов, эритроцитов сыворотки при длительности назначения препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначения ламотриджина длительностью до 5 лет. Влияние ламотриджина на катионный переносчик органических субстратов Ламотриджин является ингибитором канальцевой секреции посредством влияния на катионный переносчик белков. Это

может привести к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом через почки. Совместное назначение ламотриджина и субстратов с узким терапевтическим диапазоном, например дофетилида, не рекомендуется. Почечная недостаточность Однократное назначение ламотриджина больным с тяжелой почечной недостаточностью не выявило значительных изменений концентрации ламотриджина. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении больных с почечной недостаточностью. Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин Нельзя назначать ламотриджин (в обычных таблетках или в растворимых/жевательных таблетках) больным, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача. Эпилепсия Резкая отмена приема ламотриджина, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина 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 больных ламотриджином. 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 наблюдалась 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 ламотриджин, а также и без лечения. Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотриджин) показал небольшое увеличение суицидального риска. Механизм этого действия неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска суицида при применении ламотриджина. 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 ламотриджин, 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, молодые 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. Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах ламотриджина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем сесть за руль автомобиля или управлять механизмами, больные должны оценить влияние ламотриджина на свое состояние. Так как эффект всех противоэпилептических средств имеет индивидуальную вариабельность, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности водить машину.

Условия хранения

В сухом месте