Инструкция по применению
Ламотриджин-Канон Таблетки 50 мг 30 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Россия
Производитель: КАНОНФАРМА ПРОДАКШН
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Ламотриджин
Количество в упаковке: 1
Дозировка действующего вещества: 50 мг

Описание

таблетки круглые плоскоцилиндрические с фаской и риской, белого или почти белого цвета.

Действующее вещество

Ламотриджин

Состав

1 таблетка дозировкой 50 мг содержит: действующее вещество: ламотриджин 50,0 мг; вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 7,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6,0 мг, лактозы моногидрат 81,6 мг, магния гидроксикарбонат 53,8 мг, магния стеарат 1,6 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

Всасывание Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация (Cmax) в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения Cmax слегка 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 межиндивидуальные 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, чтобы высвобождение препарата из связи с белком могло приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения (Vp) составляет 0,92-1,22 л/кг. Метаболизм В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450, возможно взаимодействие. Выведение У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39 ± 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10 % препарата выводится почками в неизмененном виде, около 2 % - кишечником. Клиренс и период полувыведения (T½) не зависят от дозы. T½ у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном назначении с вальпроатом. 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. T½ обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).   Пациенты пожилого возраста У пациентов пожилого возраста клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены. Пациенты с нарушением функции почек При нарушении функции почек начальная доза ламотриджина вычисляется 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 (стадия В по классификации Чайлд-Пью) и на 75 % - у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (стадия С по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта. Клиническая эффективность у пациентов с биполярными расстройствами Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных данных было установлено, что продолжительность ремиссии, определявшаяся как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного 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 припадки, 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 препарата Ламотриджин Канон продолжен в режиме монотерапии. Монотерапия типичных абсансов Взрослые и дети (старше 12 лет) Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, 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 пациентов с биполярным аффективным расстройством. Не показан для лечения острого маниакального или депрессивного эпизода.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь. Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать. Если рассчитанная доза препарата Ламотриджин Канон (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 Ламотриджин Канон врач должен оценить необходимость повышения до поддерживающей дозы препарата пациентам, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и отклонение от рекомендуемого режима повышения дозы сопровождается риском развития тяжелой формы 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 Ламотриджин Канон 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 Ламотриджин Канон 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 до достижения оптимального терапевтического эффекта. 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 Ламотриджин Канон 500 мг/сут. Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2) Начальная доза препарата Ламотриджин Канон 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 препарата следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. 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. Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего 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 Ламотриджин Канон 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 до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для

достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема. У 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 Ламотриджин Канон 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 до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200-400 мг/сут в 2 приема.   Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться назначение препарата Ламотриджин Канон в дозе 700 мг/сут.   У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема.   Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламотриджин Канон 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). Дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели для достижения поддерживающей дозы Комбинированная 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). Дозы могут быть увеличены на 25-50 мг каждые 1-2 недели для достижения поддерживающей дозы.   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). Дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1-2 недели для достижения поддерживающей дозы. 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). Дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели для достижения поддерживающей дозы. 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. Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламотриджин Канон и отклоняться от режима последующего повышения дозы. Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2) У пациентов, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламотриджин Канон 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 до достижения оптимального терапевтического эффекта. 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 пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламотриджин Канон 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 до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта 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 Ламотриджин Канон 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 для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1-10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут. Возможно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона. Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламотриджин Канон и отклоняться от режима последующего повышения дозы. Для обеспечения надлежащей поддерживающей терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. При необходимости для обеспечения точного дозирования на начальном этапе терапии следует применять препарат Ламотриджин Канон в более низкой дозировке с последующим переходом на таблетки дозировкой 25 мг, 50 мг или 100 мг.   Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламотриджин Канон при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет (суточная доза в мг/кг/сут)   Режим дозирования Неделя 1-2 Неделя 3-4

Поддерживающая доза Монотерапия типичных абсансов 0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема 3,6 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 (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 (в 1 или 2 приема) до достижения 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 (в 1 или 2 приема) до достижения максимальной дозы 400 мг/сут Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно 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 достижения 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 вальпроат, составляет 2,5-5 мг, то можно назначить препарат Ламотриджин Канон в дозировке 5 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, препарат Ламотриджин Канон назначать не следует. Необходимо принимать во внимание, что препарат Ламотриджин Канон в доступной дозировке 5 мг не обеспечивает точное дозирование ламотриджина в соответствии с рекомендациями в начале терапии у детей с массой тела менее 17 кг. Дети младше 3 лет Применение препарата Ламотриджин Канон 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 Ламотриджин Канон 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 на фоне приема ламотриджина ПЭП или других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина. Биполярное аффективное расстройство Взрослые в возрасте 18

лет и старше Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения доз.   Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение дозы препарата Ламотриджин Канон в течение 6 недель 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 Ламотриджин Канон для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве   Режим дозирования Неделя 1-2 Неделя 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 индукторами 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) 25 мг (1 раз 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 может изменяться в зависимости от клинического эффекта. а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами Начальная доза препарата Ламотриджин Канон 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 достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта. б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у

пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкурониизации ламотриджина Начальная доза препарата Ламотриджин Канон у 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 Ламотриджин Канон 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 Ламотриджин Канон 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 глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатов Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая уровня увеличения на 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 дозы (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 сохранить текущую дозу ламотриджина и проводить подбор дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа. * При необходимости доза может быть увеличена до 400 мг/сут. а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами После отмены вальпроатов целевую стабилизирующую дозу препарата Ламотриджин Канон 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 Ламотриджин Канон 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 В период отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламотриджин Канон, достигнутая в процессе режима повышения дозы. Коррекция суточной дозы препарата Ламотриджин Канон у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по оценке взаимодействия препаратов могут быть предложены следующие рекомендации. Таблица 5. Коррекция суточных доз препарата Ламотриджин Канон у взрослых (старше 18 лет) 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 /сут 150 мг/сут 225 мг/сут 300 мг/сут   100 мг/сут 100 мг/сут 150 мг/сут 200 мг/сут Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина   Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (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 ламотриджином у пациентов с биполярным аффективным расстройством Во время проведения клинических исследований резкая отмена ламотриджина не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций по сравнению с плацебо. Таким образом, пациентам можно отменять препарат Ламотриджин Канон без постепенного снижения его дозы. Дети и подростки младше 18 лет Препарат Ламотриджин Канон 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 предложить невозможно. Общие рекомендации по дозированию препарата Ламотриджин Канон у особых групп пациентов Женщины, принимающие гормональные контрацептивы а) Применение препарата Ламотриджин Канон пациентами, уже получающими гормональные контрацептивы Несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, отсутствует необходимость в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы ламотриджина в связи с приемом только гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли ламотриджин к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина; или препарат Ламотриджин Канон применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1 для применения при эпилепсии и Таблицу 3 для применения при биполярном аффективном расстройстве). б) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламотриджин Канон 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 данные значения, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы препарата Ламотриджин Канон. в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламотриджин Канон и не получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина В большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламотриджин Канон, но не более, чем на 50 %. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата

Ламотриджин Канон 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 /ритонавира Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром /ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме снижалась, коррекции режима дозирования препарата Ламотриджин Канон при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламотриджин Канон 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 Ламотриджин Канон и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира - понизить. Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет) Не требуется проводить коррекцию режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у взрослых лиц 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 классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (стадия С по классификации 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 Ламотриджин Канон следует назначать с осторожностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы препарата Ламотриджин Канон следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. Для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому из компонентов препарата; Дети до 3 лет;

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 противоэпилептическими препаратами (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, сердечно-сосудистые пороки сердца и дефекты развития нервной трубки. Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском 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 беременности около 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска развития врожденных пороков развития, однако 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 дефектами, возникающими после применения ламотриджина. Данных по применению ламотриджина 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 ПЭП, ламотриджин должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина во время беременности. Назначение ламотриджина беременным должно быть обеспечено соответствующей состоянию тактикой ведения больных. Период грудного вскармливания Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общая концентрация ламотриджина у младенцев 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 Ламотриджин Канон, 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 группы, характерные для отдельных показаний к применению. Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению, включены в подраздел « Пострегистрационное наблюдение». При рассмотрении общего профиля безопасности ламотриджина следует ознакомиться с информацией, содержащейся во всех трех подразделах. 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 <1/100), редко (≥1/10 000 и < 1/1 000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании данных клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения. Частота встречаемости нежелательных реакций Эпилепсия Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и при оценке общего профиля безопасности ламотриджина 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 дополнительных двойных слепых клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь наблюдалась у 10 % и менее пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5 % пациентов, принимавших плацебо. У 2 % пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, в основном появляется в течение 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены ламотриджина.

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 пациентов оставались необратимые рубцы, и в редких случаях были зарегистрированы летальные исходы, связанные с приемом препарата. Общий риск появления сыпи тесно связан с: -высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы во время терапии ламотриджином; -сопутствующим применением вальпроатов. Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями (см. нарушения со стороны иммунной системы**). 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 (см. нарушения со стороны иммунной системы**). 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, ламотриджин 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 оценке общего профиля безопасности ламотриджина должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и в ходе 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 применению ламотриджина у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12% пациентов, получавших ламотриджин, тогда как в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 8 % пациентов, получавших ламотриджин, 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 оценке общего профиля безопасности ламотриджина данные нежелательные реакции должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и биполярным аффективным расстройством. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы Очень редко: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз. Нарушения со стороны иммунной системы Очень редко: гипогаммаглобулинемия. 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 ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с изначально присутствовавшей болезнью Паркинсона, и единичные сообщения о развитии экстрапирамидных симптомов и хореоатетоза у пациентов без данного заболевания. 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Взаимодействия с другими лекарственными средствами УДФ-глюкуронилтрансферазы являются ферментами, метаболизирующими ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных ферментов печени, метаболизирующих лекарственные препараты, и взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома Р450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и маловероятно, что имеет клинически значимые последствия. Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина   Препараты, оказывающие значительное ингибирующее действие на глюкуронизацию Препараты, оказывающие значительное индуцирующе действие на глюкуронизацию ламотриджина Препараты, не оказывающие значительного ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию Вальпроевая кислота   Карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир /ритонавир, атазанавир/ритонавир*, комбинированный препарат этинилэстрадол /левоноргестрел** Препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин, фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалин, топирамат, зонисамид, арипипразол *Указания по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и дозы». **Влияние прочих пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические параметры ламотриджина. Взаимодействия с ПЭП Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза. Определенные ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют ферменты печени, метаболизирующие препарат, индуцируют глюкуронизацию ламотриджина и ускоряют его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти нежелательные явления обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но результат снижения доз не изучался. В исследовании у здоровых взрослых добровольцев при применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе

1200 мг окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина. В исследовании у здоровых добровольцев совместное применение фелбамата (1200 мг 2 раза в сутки) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина. На основании ретроспективного анализа уровня препарата в плазме крови у пациентов, принимавших ламотриджин с габапентином и без него, выявлено, что габапентин не приводит к изменению кажущегося клиренса ламотриджина. Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались путем оценки сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебоконтролируемых клинических исследований. Эти данные показывают, что ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама, а леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина. Совместное применение прегабалина (200 мг 3 раза в сутки) не оказывало влияния на равновесные концентрации ламотриджина в плазме крови. Фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином отсутствуют. Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме крови. Прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15 %. В ходе исследования пациентов с эпилепсией совместное применение зонисамида (200-400 мг/сут) с ламотриджином (150-500 мг/сут) в течение 35 дней не оказывало значительного влияния на фармакокинетику ламотриджина. Несмотря на то, что ранее сообщалось об изменении концентрации в плазме крови других ПЭП, контролируемые исследования не показали, что ламотриджин влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих ПЭП. Результаты исследований in vitro показали, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из участков связывания с белками. Взаимодействие с другими психотропными препаратами Фармакокинетика лития при приеме безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) у 20 здоровых добровольцев не менялась при совместном применении ламотриджина в дозе 100 мг/сут. Многократный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 участников и вызывал только незначительное увеличение AUC (площади под фармакокинетической кривой « концентрация-время») ламотриджина глюкуронида. В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и Cmax ламотриджина в среднем на 24 % и 20 %, соответственно. Эффект такой величины, как правило, не является клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина. Многократный прием ламотриджина внутрь (400 мг /сут) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев. При этом

отмечалась сонливость: -у 12 из 14 добровольцев при совместном применении рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина; -у 1 из 20 добровольцев при приеме одного рисперидона; -ни у одного добровольца при приеме одного ламотриджина.   В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (не менее 100 мг/сут), дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжали лечение с приемом препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10 % Cmax и AUC ламотриджина. Не ожидается, что влияние такой величины будет max иметь клиническое последствие. В экспериментах по ингибированию in vitro было показано, что при совместной инкубации амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам оказывали минимальное влияние на образование основного метаболита ламотриджин-2-N-глюкуронида. Данные по изучению метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволили 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 гразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина. Взаимодействия с гормональными контрацептивами Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев показано, что в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось умеренное повышение клиренса компонента перорального контрацептива - левоноргестрела (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и Cmax левоноргестрела в среднем на 19 % и 12 %, соответственно. Измерение max сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило некоторое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение сывороточного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормонального подтверждения овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменение сывороточных уровней ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/сут) не изучалось, и исследования с другими гормональными препаратами не проводились. Взаимодействия с другими препаратами В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев выявлено, что рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции ферментов печени, ответственных за

глюкуронизацию. Пациентам, одновременно принимающим рифампицин, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации. В исследовании у здоровых добровольцев при применении лопинавира и ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50 % концентрации ламотриджина в плазме крови, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. Пациентам, одновременно принимающим лопинавир и ритонавир, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации. В исследовании у здоровых взрослых добровольцев прием атазанавира и/или ритонавира (300 мг/100 мг) приводил к снижению значений AUC и Cmax ламотриджина в плазме крови (в разовой дозе 100 мг) в среднем max на 32 % и 6 %, соответственно. Результаты исследований in vitro по оценке влияния ламотриджина на катионные переносчики органических субстратов показали, что именно ламотриджин, а не его метаболит 2(N)-глюкуронид, является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов со значением IC50 , равным 53,8 мкМ. Влияние на лабораторные показатели Ламотриджин, как сообщалось, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, что может привести к ложноположительным результатам, в частности при выявлении фенциклидина. Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

Особые указания

Кожная сыпь   Имеются сообщения о побочных реакциях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Тяжелые кожные реакции у взрослых пациентов, использующих ламотриджин в соответствии с общепринятыми рекомендациями, развиваются с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У пациентов с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. 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. Осторожность необходима при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицируемой 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 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 диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин должен быть отменен.   Риск развития асептического менингита Сообщалось, что у детей и взрослых, принимающих ламотриджин, имеется повышенный риск развития асептического менингита. Необходимо рекомендовать пациентам немедленно обратиться к врачу, если у них развились симптомы и признаки менингита. При развитии менингита врач должен отменить терапию ламотриджином. При отмене препарата в большинстве случаев симптомы менингита исчезали, но у некоторых пациентов они возобновлялись при повторном назначении ламотриджина. Не следует возобновлять назначение пациентам, которые прекратили прием препарата в связи с асептическим менингитом, связанным с предшествующим приемом ламотриджина.   Клиническое ухудшение и суицидальный риск Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Механизм этого действия неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышения риска суицида при применении ламотриджина. Таким образом, пациенты, принимающие ламотриджин, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты (и лица,

осуществляющие уход) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении таких симптомов.   Дегидрофолатредуктаза Ламотриджин является слабым ингибитором дегидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при длительной терапии. 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 назначении ламотриджина длительностью до 5 лет.   Почечная недостаточность Однократное назначение ламотриджина пациентам в конечной стадии почечной недостаточности не выявило значительных изменений концентрации препарата. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.   Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин Нельзя назначать препарат Ламотриджин Канон пациентам, уже получающим 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. 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 у пациентов при лечении ламотриджином.   Биполярное аффективное расстройство У пациентов с биполярным аффективным расстройством могут отмечаться клиническое ухудшение и/или усугубление суицидальных мыслей и суицидального поведения на фоне приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин. Пациенты, принимающие ламотриджин, должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.   Пациенты (и лица, осуществляющие уход) должны быть проинформированы о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния пациентов, включая появление новых симптомов и/или суицидальных мыслей/поведения и 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. Влияние на способность управления транспортными средствами и механизмами В период применения препарата Ламотриджин Канон рекомендуется воздержаться от управления транспортными средствами и занятий, требующих повышенной концентрации внимания и скорости психомоторных реакций.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °C во вторичнои# упаковке (пачке картоннои#). Хранить в недоступном для детеи# месте.