Конвульсан



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические, светло-желтого цвета, с гравировкой "25" с одной стороны.

	1 таб.
ламотриджин	25 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат - 27.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 20 мг, повидон - 2.4 мг, пигмент светло-желтый (лактозы моногидрат - 0.68 мг, железа оксид желтый - 0.12 мг), кросповидон (полиплаздон XL10) - 3.2 мг, магния стеарат - 0.8 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические, светло-желтого цвета, с гравировкой "50" с одной стороны.

	1 таб.
ламотриджин	50 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат - 55.6 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 40 мг, повидон - 4.8 мг, пигмент светло-желтый (лактозы моногидрат - 1.36 мг, железа оксид желтый - 0.24 мг), кросповидон (полиплаздон XL10) - 6.4 мг, магния стеарат - 1.6 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические, светло-желтого цвета, с гравировкой "100" с одной стороны.

	1 таб.
ламотриджин	100 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат - 111.2 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 80 мг, повидон - 9.6 мг, пигмент светло-желтый (лактозы моногидрат - 2.72 мг, железа оксид желтый - 0.48 мг), кросповидон (полиплаздон XL10) - 12.8 мг, магния стеарат - 3.2 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Таблетки круглые, плоскоцилиндрические, светло-желтого цвета, с гравировкой "200" с одной стороны.

	1 таб.
ламотриджин	200 мг

Вспомогательные вещества: магния карбонат - 222.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 160 мг, повидон - 19.2 мг, пигмент светло-желтый (лактозы моногидрат - 5.44 мг, железа оксид желтый - 0.96 мг), кросповидон (полиплаздон XL10) - 25.6 мг, магния стеарат - 6.4 мг.

10 шт. - блистеры (3) - пачки картонные.

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противосудорожный препарат. Ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов, подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (аминокислота, играющая ключевую роль в развитии эпилептических припадков), а также ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь ламотриджин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму при эффекте "первого прохождения". C_{max} в плазме достигается приблизительно через 2.5 ч после приема препарата. Время достижения C_{max} слегка увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика ламотриджина имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг. Наблюдаются значительные межиндивидуальные колебания C_{max} в равновесном состоянии, однако с редкими колебаниями у каждого отдельного человека.

Распределение

Ламотриджин связывается с белками плазмы приблизительно на 55%. Маловероятно, чтобы высвобождение препарата из связи с белком могло приводить к развитию токсического эффекта.

V_d составляет 0.92-1.22 л/кг.

Метаболизм

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

Выведение

У взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39±14 мл/мин. Выводится с мочой в виде метаболитов, менее 10% препарата выводится с мочой в неизмененном виде, около 2% - с калом. Клиренс и $T_{1/2}$ не зависят от дозы. $T_{1/2}$ у взрослых составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. На $T_{1/2}$ ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых (наиболее высок у детей до 5 лет). У детей $T_{1/2}$ ламотриджина обычно меньше, 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.

Клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены.

У больных с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32%, что однако не выходило за границы нормальных значений для общей популяции.

Показания к применению:

Эпилепсия

— в качестве дополнительной или монотерапии эпилепсии (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) у взрослых и детей старше 12 лет;

— в качестве дополнительной терапии эпилепсии (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) у детей от 2 до 12 лет (после достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в качестве монотерапии);

— монотерапия типичных абсансов.

Биполярные расстройства

— для профилактики нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у взрослых с биполярными расстройствами.

Относится к болезням:

- Депрессия
- Судороги
- Эпилепсия

Противопоказания:

— детский возраст до 2 лет;

— повышенная чувствительность к ламотриджину или любому компоненту препарата.

С *осторожностью* назначают при почечной недостаточности.

Способ применения и дозы:

Препарат принимают внутрь. Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при назначении детям или пациентам с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки в более низкой дозировке.

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

Эпилепсия

Монотерапия у взрослых и детей старше 12 лет

Начальная доза Конвульсана составляет 25 мг 1 раз/сут в течение первых 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз/сут в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать на 50-100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Стандартная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта требуется назначение Конвульсана в дозе 500 мг/сут.

Дополнительная терапия у взрослых и детей старше 12 лет

При совместном применении Конвульсана с препаратами вальпроевой кислоты в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами (ПЭП) или без них начальная доза ламотриджина составляет 25 мг через день в течение первых 2 недель; в дальнейшем – по 25 мг 1 раз/сут в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25-50 мг/сут каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Стандартная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема.

При совместном применении Конвульсана с противоэпилептическими препаратами или другими препаратами, стимулирующими глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением препаратов вальпроевой кислоты) начальная доза Конвульсана составляет 50 мг 1 раз/сут в течение первых 2 недель, в дальнейшем – 100 мг/сут в 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу повышают максимально на 100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Стандартная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сут в 2 приема. Некоторым пациентам может потребоваться доза до 700 мг/сут.

При совместном применении Конвульсана с окскарбазепином в сочетании с какими-либо другими индукторами или ингибиторами глюкуронизапии ламотриджина или без них начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз/сут в течение первых 2 недель, в дальнейшем - 50 мг/сут в 1 прием в течение следующих 2 недель. Затем доза увеличивается максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Стандартная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема.

Монотерапия у детей в возрасте от 2 до 12 лет

Начальная доза Конвульсана при *монотерапии типичных абсансов* составляет 0.3 мг/кг массы тела/сут в 1 или 2 приема в течение первых 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 повышать максимально на 0.6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет от 1 до 15 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам требуются более высокие дозы.

Дополнительная терапия у детей в возрасте от 2 до 12 лет

При совместном применении Конвульсана и препаратов вальпроевой кислоты в сочетании с другими ПЭП или без них начальная доза ламотриджина составляет 0.15 мг/кг 1 раз/сут в течение первых 2 недель, в дальнейшем – 0.3 мг/кг 1 раз/сут в течение следующих 2 недель. Затем доза должна быть увеличена на 0.3 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Стандартная поддерживающая доза составляет 1-5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза - 200 мг.

При совместном применении Конвульсана с противоэпилептическими препаратами или другими препаратами, стимулирующими глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением

препаратов вальпроевой кислоты) начальная доза ламотриджина составляет 0.6 мг/кг/сут в 2 приема в течение первых 2 недель, в дальнейшем – 1.2 мг/кг/сут в 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует повышать максимально на 1.2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Стандартная поддерживающая доза составляет 5-15 мг/кг в сутки в 2 приема. Максимальная суточная доза - 400 мг.

При совместном применении Конвульсана с окскарбазепином без каких-либо других индукторов или ингибиторов глюкуронизации ламотриджина начальная доза ламотриджина составляет 0.3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение первых 2 недель, в дальнейшем - 0.6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем доза повышается максимально на 0.6 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Стандартная поддерживающая доза составляет 1-10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Точное дозирование при проведении начальной терапии Конвульсаном в таблетках по 5 мг невозможно, если масса тела ребенка меньше 17 кг.

Вероятнее всего, что детям в возрасте от 2 до 6 лет потребуются наибольшие поддерживающие дозы.

При отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов для перехода на монотерапию Конвульсаном или при назначении на фоне приема Конвульсана других лекарственных средств или ПЭП необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина.

Биполярные нарушения **у взрослых**

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотриджина до поддерживающей стабилизирующей дозы (табл. 1), после чего при наличии показаний можно отменять другие психотропные и/или противоэпилептические препараты (табл.2).

Таблица 1. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы при биполярных нарушениях у взрослых.

Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (например, с препаратами вальпроевой кислоты)			
1-2 неделя	**3-4 неделя**	**5 неделя**	**Поддерживающая стабилизирующая доза (с 6 недели)**
12.5 мг (25 мг через день)	25 мг 1 раз/сут	50 мг/сут (в 1 или 2 приема)	100 мг/сут (в 1 или 2 приема), максимальная доза - 200 мг/сут
Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторов, таких как препараты вальпроевой кислоты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина			
1-2 неделя	**3-4 неделя**	**5 неделя**	**Поддерживающая стабилизирующая доза (с 6 недели)**
50 мг 1 раз/сут	100 мг/сут (в 2 приема)	200 мг/сут (в 2 приема)	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг на 7 неделе терапии (в 2 приема)
Монотерапия Конвульсаном или дополнительная терапия у пациентов, принимающих препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин или другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина			
1-2 неделя	**3-4 неделя**	**5 неделя**	**Поддерживающая стабилизирующая доза (с 6 недели)**
25 мг 1 раз/сут	50 мг/сут (в 1 или 2 приема)	100 мг/сут (в 1 или 2 приема)	200 мг (от 100 мг до 400 мг)/сут в 1 или 2 приема
Примечание: пациентам, принимающим ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином не изучено, необходимо пользоваться режимом повышения доз, как рекомендовано для ламотриджина в сочетании с препаратами вальпроевой кислоты.			

Поддерживающая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

При совместном применении Конвульсана и других ПЭП, ингибирующих глюкуронизацию ламотриджина (например, препаратов вальпроевой кислоты), начальная доза ламотриджина составляет 25 мг через день в течение первых 2 недель, затем - 25 мг 1 раз/сут в течение следующих 2 недель, на 5 неделе дозу следует увеличить до 50 мг/сут в 1-2 приема. Стабилизирующая доза на 6 неделе составляет 100 мг/сут в 1-2 приема. Максимальная суточная доза - 200 мг.

При совместном применении Конвульсана и других ПЭП, стимулирующих глюкуронизацию ламотриджина (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон), у пациентов, не получающих ингибиторы глюкуронизации ламотриджина (например, препараты вальпроевой кислоты), начальная доза ламотриджина составляет 50 мг 1 раз/сут в течение первых 2 недель, затем - 100 мг/сут в 2 приема в течение следующих 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 стабилизирующая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут в 2 приема и назначается, начиная с 7 недели.

При *монотерапии Конвульсаном или при совместном применении Конвульсана с препаратами лития, бупропионом, оланзапином, окскарбазепином или другими препаратами, не являющимися индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина,* начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз/сут в течение первых 2 недель, затем - 50 мг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Дозу следует увеличить до 100 мг/сут на 5 неделе. Стабилизирующая доза на 6 неделе составляет 200 мг/сут в 1-2 приема.

После достижения суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены.

Таблица 2. Поддерживающая стабилизирующая суточная доза для лечения биполярных расстройств после отмены сопутствующих психотропных или противоэпилептических средств.

После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, препаратов вальпроевой кислоты		
1 неделя	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/неделю, т.е. поддерживающая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема	
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		
1 неделя	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
400 мг	300 мг	200 мг
300 мг	225 мг	150 мг
200 мг	150 мг	100 мг
После отмены других психотропных или противоэпилептических препаратов у пациентов, не принимающих индукторов или ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (включая препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин)		
1 неделя	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
Поддерживайте стабилизирующую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).		
Примечание: пациентам, принимающим ПЭП, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время не известен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты		

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

После отмены дополнительной терапии ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (например, препаратами вальпроевой кислоты) стабилизирующая исходная доза ламотриджина удваивается и поддерживается на этом уровне.

После отмены дополнительной терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина (в т.ч. фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном) доза ламотриджина постепенно снижается в течение 3 недель в зависимости от исходной поддерживающей дозы.

После отмены сопутствующих психотропных или противоэпилептических препаратов, не имеющих значимого фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином (например, препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин), должна быть сохранена стабилизирующая доза Конвульсана, достигнутая в процессе режима повышения.

Отсутствует клинический опыт по коррекции суточных доз ламотриджина у больных с биполярными нарушениями после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (табл. 3).

Таблица 3. Коррекция суточных доз ламотриджина у больных с биполярным нарушением после присоединения к терапии других препаратов.

Присоединение ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, препаратов вальпроевой кислоты) в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	**1 неделя**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
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	
Присоединение индукторов глюкуронизации ламотриджина (в т.ч. фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона) у пациентов, не получающих препараты вальпроевой кислоты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	**1 неделя**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Присоединение других психотропных или противоэпилептических препаратов с незначимым фармакокинетическим взаимодействием с ламотриджином (например, препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин)			
Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	**1 неделя**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
Поддерживайте стабилизирующую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			
Примечание: пациентам, принимающим ПЭП, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время не известен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты.			

При прекращении терапии Конвульсаном у пациентов с биполярным расстройством отменять Конвульсан можно сразу, без постепенного снижения дозы.

В случае возобновления приема ламотриджина врач должен оценить необходимость повышения поддерживающей дозы у пациентов, которые прекратили прием препарата по каким-либо причинам, поскольку высокие начальные дозы и превышение рекомендуемых доз 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 ламотриджином не следует возобновлять у пациентов, прекращение лечения ламотриджином которых было связанно с появлением сыпи, кроме случаев, когда потенциальная польза от такой терапии очевидно превышает возможный риск.

При назначении Конвульсана **женщинам, уже принимающим гормональные контрацептивы,** нет необходимости в коррекции рекомендованных режимов повышения доз ламотриджина.

При назначении гормональных контрацептивов пациенткам, уже получающим поддерживающие дозы Конвульсана и не получающим индукторов глюкуронизации ламотриджина, может потребоваться повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза, в зависимости от индивидуального клинического эффекта.

При прекращении приема гормональных контрацептивов пациентками, уже получающими поддерживающие дозы Конвульсана и не получающими индукторов глюкуронизации ламотриджина, может потребоваться снижение дозы ламотриджина в 2 раза в зависимости от индивидуального клинического эффекта.

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** не требуется.

При **нарушениях функции печени средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью)** начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Пациентам со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

Побочное действие:

Информация о нежелательных реакциях разделена на 2 раздела: побочные реакции у больных с эпилепсией и побочные реакции у больных с биполярным расстройством. Однако при рассмотрении профиля безопасности ламотриджина в целом необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.

Использована следующая условная классификация частоты нежелательных реакций: очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), иногда (>1/1000, < 1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000).

У пациентов с эпилепсией

Дерматологические реакции: при монотерапии: очень часто - кожные высыпания; при других видах клинического применения: очень часто - кожные высыпания; редко - синдром Стивенса-Джонсона; очень редко - токсический эпидермальный некролиз.

Сыпь, в основном пятнисто-папулезного характера, обычно появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата.

Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых больных остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом препарата. Общий риск развития сыпи в значительной степени был связан с высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемых темпов наращивания доз ламотриджина, с сопутствующим назначением препаратов вальпроевой кислоты. Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

Со стороны системы кроветворения: очень редко - нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз. Гематологические нарушения могут быть, а могут и не быть связаны с синдромом гиперчувствительности.

Со стороны иммунной системы: очень редко - синдром гиперчувствительности (включая такие симптомы как лихорадка, лимфаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени, ДВС-синдром, мультиорганные нарушения). Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

Со стороны ЦНС: при монотерапии: очень часто - раздражительность, головная боль; часто - сонливость, бессонница, головокружение, тремор; иногда - атаксия, агрессивность; очень редко - тики, галлюцинации, спутанность сознания; при других видах клинического применения: очень часто - головная боль, головокружение; часто - раздражительность, нистагм, тремор, атаксия, сонливость, бессонница; иногда - агрессивность; очень редко - тики, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация, неустойчивость, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных припадков.

Со стороны органов чувств: очень часто - диплопия, нечеткость зрения; редко - конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы: при монотерапии: часто - тошнота; при других видах клинического применения: часто - тошнота, диарея.

Со стороны гепато-билиарной системы: очень редко – повышение уровней печеночных ферментов, нарушение функции печени, печеночная недостаточность. Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с симптомами гиперреактивности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствии явных признаков гиперчувствительности.

Прочие: часто - утомляемость; очень редко - волчаночноподобный синдром.

У пациентов с биполярным нарушением

Дерматологические реакции: очень часто - кожная сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны ЦНС: очень часто - головная боль; часто - ажитация, сонливость, головокружение.

Со стороны костно-мышечной системы: часто - артралгия, боль в спине.

Прочие: часто - боль.

Передозировка:

Сообщалось об однократном применении Конвульсана в дозе, превышающей максимальные терапевтические в 10-20 раз. При этом наблюдались следующие *симптомы:* нистагм, атаксия, нарушение сознания и кома.

Лечение: промывание желудка, госпитализация и проведение симптоматической терапии.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Конвульсан должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Физиологические изменения, развивающиеся при беременности, могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина при беременности.

Ламотриджин выделяется с грудным молоком и определяется в грудном молоке в концентрациях, составляющих 40-60% от его концентрации в плазме матери. При необходимости назначения Конвульсана в период лактации следует соотносить потенциальную пользу грудного вскармливания и потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

Средний $T_{1/2}$ 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. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных ферментов печени. В этой связи взаимодействия между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися системой ферментов цитохрома P450, маловероятно. Ламотриджин может стимулировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

Таблица 4. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина.

Препараты, оказывающие выраженное подавляющее действие на глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, оказывающие выраженное стимулирующее действие на глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, не оказывающие значительного подавляющего или стимулирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина
препараты вальпроевой кислоты	карбамазепин фенитоин примидон фенобарбитал рифампицин комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел	препараты лития бупропион оланзапин окскарбазепин

Влияние других пероральных контрацептивов и препаратов для заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотриджина.

Препараты вальпроевой кислоты, которые подавляют глюкуронизацию ламотриджина, снижают скорость его метаболизма и удлиняют его средний $T_{1/2}$ почти в 2 раза.

Определенные противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые стимулируют систему метаболизирующих ферментов печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных эффектов со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии Конвульсаном. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при назначении ламотриджина и окскарбазепина здоровым добровольцам, результат снижения доз не изучался.

Ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты из связи с белками плазмы крови.

При одновременном приеме ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушают метаболизм друг друга.

Ламотриджин в дозе 100 мг/сут не вызывает нарушения фармакокинетики безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза/сут в течение 6 дней) при их совместном применении.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение AUC ламотриджина глюкуронида.

Оланзапин в дозе 15 мг снижает AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно, что клинически незначимо. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет фармакокинетику оланзапина.

Ингибирование 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.

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 C_{max} 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.

В период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечается небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива - левоноргестрела, что приводит к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела на 19% и 12% соответственно. Измерение сывороточных уровней ФСГ, ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменного уровня прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных уровней ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/сут) не изучалось и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его $T_{1/2}$ благодаря стимуляции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим назначения ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при совместном назначении ламотриджина и средств, стимулирующих глюкуронизацию.

Особые указания и меры предосторожности:

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, больных эпилепсией, составляла от 1 на 300 до 1 на 100 детей.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому следует 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 Конвульсана и превышением рекомендуемой скорости повышения его, а также с сочетанным применением с препаратами вальпроевой кислоты.

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.

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, и поэтому препарат при длительной терапии может влиять на метаболизм фолатов. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал серьезных изменений содержания гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке (при приеме длительностью до 1 года) или эритроцитах (при приеме длительностью до 5 лет).

Если пациент получает любой другой препарат, содержащий ламотриджин, то он не должен принимать Конвульсан без консультации врача.

Резкая отмена приема Конвульсана, 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 недель.

Имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, мультиорганных нарушений и ДВС-синдрома иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении Конвульсаном.

Возможность совершения суицидальных попыток является характерной особенностью биполярных расстройств, поэтому лечение таких больных должно проводиться под тщательным наблюдением.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Не рекомендуется в период применения препарата заниматься потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При нарушениях функции почек

С *осторожностью* назначают при почечной недостаточности.

Пациентам со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

При нарушениях функции печени

При **нарушениях функции печени средней (класс B по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс C по шкале Чайлд-Пью)** начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Применение в пожилом возрасте

Коррекции режима дозирования у **пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)** не требуется.

Применение в детском возрасте

Противопоказание: детский возраст до 2 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в сухом, защищенном от света, недоступном для детей месте при температуре не выше 30°C.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Konvulsan