Ламиктал



Код АТХ:

- N03AX09

Международное непатентованное название (Действующее вещество):

- Ламотриджин

Полезные ссылки:

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

Форма выпуска:

Таблетки от бледно-желтого до желто-коричневого цвета, квадратные с закругленными углами, одна сторона плоская с выдавленной надписью "GSEC7", другая - многогранная с выпуклым квадратом с выдавленной цифрой "25".

	1 таб.
ламотриджин	25 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 24.7 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 24.7 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 2.5 мг, повидон - 2.5 мг, магния стеарат - 0.4 мг, железа оксид желтый (E172) - 0.2 мг.

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

Таблетки от бледно-желтого до желто-коричневого цвета, квадратные с закругленными углами, одна сторона плоская с выдавленной надписью "GSEE1", другая - многогранная с выпуклым квадратом с выдавленной цифрой "50".

	1 таб.
ламотриджин	50 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 49.4 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 49.4 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 5 мг, повидон - 5 мг, магния стеарат - 0.8 мг, железа оксид желтый (E172) - 0.4 мг.

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

Таблетки от бледно-желтого до желто-коричневого цвета, квадратные с закругленными углами, одна сторона плоская с выдавленной надписью "GSEE5", другая - многогранная с выпуклым квадратом с выдавленной цифрой

"100".

	1 таб.
ламотриджин	100 мг

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат - 98.8 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 98.8 мг, карбоксиметилкрахмал натрия - 10 мг, повидон - 10 мг, магния стеарат - 1.6 мг, железа оксид желтый (E172) - 0.8 мг.

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

Фармакотерапевтическая группа:

- Нейротропные средства

Фармакологические свойства:

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат. Ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов. В культуре нейронов он вызывает потенциал-зависимую блокаду непрерывно повторяющейся импульсации и подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (аминокислота, играющая ключевую роль в развитии эпилептических припадков), а также ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом.

Эффективность Ламиктала в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных результатов было установлено, что продолжительность ремиссии, определявшаяся как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного после стабилизации, дольше в группе ламотриджина по сравнению с плацебо. Продолжительность ремиссии более выражена для депрессии.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема внутрь ламотриджин быстро и полностью всасывается из ЖКТ, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. C_{max} в плазме достигается приблизительно через 2.5 ч после приема препарата. Время достижения C_{max} незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика ламотриджина имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). 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). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.

Выведение

У здоровых взрослых 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% - через кишечник. Клиренс и $T_{1/2}$ не зависят от дозы. $T_{1/2}$ у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. У больных с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32% по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На $T_{1/2}$ ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты. Средний $T_{1/2}$ снижается приблизительно до 14 ч при одновременном приеме с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном приеме с вальпроатом.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он 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 приеме с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном приеме с вальпроатом.

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

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.

Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс B по шкале Чайлд-Пью) и на 75% - у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс C по шкале Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Показания к применению:

Эпилепсия

для взрослых и детей старше 12 лет

— эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.

для детей от 3 до 12 лет

— эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии;

— монотерапия типичных абсансов.

Биполярные расстройства

для взрослых (18 лет и старше)

— предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у больных с биполярными аффективными расстройствами.

Относится к болезням:

- Депрессия
- Судороги
- Эпилепсия

Противопоказания:

— повышенная чувствительность к ламотриджину или любому компоненту препарата.

Способ применения и дозы:

Эпилепсия

Монотерапия эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (таблица 1)

Начальная доза Ламиктала 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 для сохранения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг/сут в 1-2 приема. Некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта требуется назначение Ламиктала в дозе 500 мг/сут.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (таблица 2)

Начальная доза ламотриджина при монотерапии больных 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 2 недель. Затем дозу следует повышать не более чем на 0.6 мг/кг каждые 1-2 недели до тех пор, пока не будет достигнут

оптимальный терапевтический эффект. Данное обстоятельство позволяет относительно точно дозировать препарат у детей с массой тела 40 кг и более. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 г/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

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

В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (таблица 1)

У пациентов, которые уже получают препарат вальпроевой кислоты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем по 25 мг 1 раз/сут в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать не более чем на 25-50 мг/сут каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100-200 мг/сут 1 или 2 раза/сут.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкуронирование ламотриджина, в сочетании или без других ПЭП (за исключением вальпроатов), начальная доза ламотриджина составляет 50 мг 1 раз/сут в течение 2 недель, в дальнейшем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем доза увеличивается не более чем на 100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сут в 2 приема. Некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта может потребоваться доза 700 мг/сут.

У больных, принимающих препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронирование ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз/сут в течение 2 недель, в дальнейшем 50 мг/сут в 1 прием в течение 2 недель. Затем доза увеличивается не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в 1 или 2 приема.

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

Режим назначения	**Неделя 1-2**	**Неделя 3-4**	**Поддерживающая доза**
Монотерапия	25 мг 1 раз/сут	50 мг 1 раз/сут	100-200 мг 1 или 2 раза/сут; для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия Ламикталом и препаратами вальпроевой кислоты вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12.5 мг (или 25 мг через день)	25 мг 1 раз/сут	100-200 мг (в 1 или в 2 приема); для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 25-50 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты:			
с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронирование ламотриджина	50 мг 1 раз/сут	100 мг (в 2 приема)	200-400 мг (в 2 приема); для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 100 мг каждые 1-2 недели
с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронирование ламотриджина	25 мг 1 раз/сут	50 мг 1 раз/сут	100-200 мг (в 1 или в 2 приема) для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждую 1-2 недели
У больных, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты			

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

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (таблица 2)

У детей, принимающих препарат вальпроевой кислоты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 0.15 мг/кг/сут 1 раз/сут в течение 2 недель, в дальнейшем - 0.3 мг/кг/сут 1 раз/сут в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена на 0.3 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза при этом составляет 1-5 мг/кг/сут 1 или 2 раза/сут. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сут. Данное обстоятельство позволяет относительно точно дозировать препарат у детей с массой тела 40 кг и более.

У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронирование ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза ламотриджина составляет 0.6 мг/кг/сут 2 раза/сут в течение 2 недель, в дальнейшем - 1.2 мг/кг/сут 2 раза/сут в течение 2 недель. Затем доза увеличивается не более чем на 1.2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет 5-15 мг/кг/сут 2 раза/сут. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.

У больных, которые принимают препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронирование ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0.3 мг/кг/сут 1 или 2 раза/сут в течение 2 недель, в дальнейшем — 0.6 мг/кг/сут 1 или 2 раза/сут в течение 2 недель. Затем доза повышается не более чем на 0.6 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 1-10 мг/кг/сут 1 или 2 раза/сут. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Для уверенности в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения дозы.

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

Режим назначения	**Неделя 1-2**	**Неделя 3-4**	**Поддерживающая доза**
Монотерапия при типичных абсансах	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 (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут
Комбинированная терапия Ламикталом и препаратами вальпроевой кислоты вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0.15 мг/кг 1 раз/сут	0.3 мг/кг 1 раз/сут	Повышение дозы на 0.3 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-5 мг/кг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты:			
с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	0.6 мг/кг (в 2 приема)	1.2 мг/кг (в 2 приема)	Повышение дозы на 1.2 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 5-15 мг/кг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут
с препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют глюкуронирование 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 (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут

У больных, принимающих ПЭП, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны, должен использоваться режим, рекомендованный для комбинации ламотриджина и вальпроатов.

Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, составляет менее 2.5 мг, ламотриджин назначать не следует.

Дети младше 3 лет

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

У **детей в возрасте от 2 лет** применяется ламотриджин в лекарственной форме таблетки жевательные/растворимые.

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина при лечении эпилепсии

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

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые пациенты старше 18 лет

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

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

Таблица 3. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве.

Недели 1-2	**Недели 3-4**	**Неделя 5**	**Поддерживающая стабилизирующая доза (неделя 6)**
Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронирования ламотриджина (например, с препаратами вальпроевой кислоты)			
12.5 мг (25 мг через день)	25 мг 1 раз/сут	50 мг (в 1 или 2 приема)/сут	100 мг (в 1 или 2 приема)/сут, максимальная суточная доза 200 мг
Комбинированная терапия с индукторами глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторов, таких как препараты вальпроевой кислоты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронирования ламотриджина			
50 мг 1 раз/сут	100 мг (в 2 приема)/сут	200 мг (в 2 приема)/сут	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг на 7 неделе терапии (в 2 приема)
Монотерапия Ламикталом или дополнительная терапия у пациентов, принимающих препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин или другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронирование ламотриджина			
25 мг 1 раз/сут	50 мг (в 1 или 2 приема)/сут	100 мг (в 1 или 2 приема)/сут	200 мг (от 100 мг до 400 мг) в 1 или 2 приема/сут
У больных, принимающих 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.

Комбинированная терапия ингибиторами глюкуронирования ламотриджина, например, вальпроатами

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

Дополнительная терапия индукторами глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы глюкуронирования, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронирования ламотриджина.

Начальная доза ламотриджина у пациентов, одновременно принимающих препараты, стимулирующие глюкуронирование ламотриджина, и не принимающих вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз/сут в течение 2 недель, затем - 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема.

На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут (в 2 приема) и назначается, начиная с 7-й недели лечения.

Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронирование ламотриджина

Начальная доза ламотриджина у пациентов, которые не принимают индукторы или ингибиторы глюкуронирования ламотриджина или принимают ламотриджин в виде монотерапии, составляет 25 мг 1 раз/сут в течение 2 недель, затем - 50 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 100 мг/сут на 5-й неделе. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 мг до 400 мг.

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

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза для лечения биполярных расстройств после отмены сопутствующих психотропных или противоэпилептических средств.

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th>Неделя 1</th><th>Неделя 2</th><th>Неделя 3 и далее</th></tr>
<tr><td>После отмены ингибиторов глюкуронирования ламотриджина, например, препаратов вальпроевой кислоты</td><td>Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/неделю, т.е. поддерживающая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема</td></tr>
<tr><td rowspan="3">После отмены индукторов глюкуронирования ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронирования ламотриджина</td><td>400 мг</td><td>300 мг</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>300 мг</td><td>225 мг</td><td>150 мг</td></tr>
<tr><td>200 мг</td><td>150 мг</td><td>100 мг</td></tr>
<tr><td>После отмены других психотропных или противоэпилептических препаратов у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронирования ламотриджина (включая препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин)</td><td colspan="3">Поддерживайте стабилизирующую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)</td></tr>
<tr><td colspan="4">Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестен, рекомендуется поддерживать текущую дозу и проводить коррекцию на основе клинического ответа.</td></tr>
</table>

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

Терапия ламотриджином после отмены дополнительной терапии ингибиторами глюкуронирования ламотриджина (например, вальпроатов)

Сразу после отмены вальпроатов стабилизирующая исходная доза ламотриджина удваивается и поддерживается на этом уровне.

Терапия ламотриджином после отмены дополнительной терапии индукторами глюкуронирования ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронирования ламотриджина

Доза ламотриджина постепенно снижается в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронирования.

Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных или противоэпилептических препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронирование ламотриджина

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

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

Отсутствует клинический опыт по коррекции суточных доз ламотриджина у больных с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (таблица 5).

Таблица 5. Коррекция суточных доз ламотриджина у больных с биполярным аффективным расстройством после присоединения к терапии других препаратов.

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th>Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)</th><th>Неделя 1</th><th>Неделя 2</th><th>Неделя 3 и далее</th></tr>
<tr><td rowspan="3">Присоединение ингибиторов глюкуронирования ламотриджина (например, препаратов вальпроевой кислоты), в зависимости от исходной дозы ламотриджина</td><td>200 мг</td><td>100 мг</td><td colspan="2">Сохранить дозу 100 мг/сут</td></tr>
<tr><td>300 мг</td><td>150 мг</td><td colspan="2">Сохранить дозу 150 мг/сут</td></tr>
<tr><td>400 мг</td><td>200 мг</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сут</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Присоединение индукторов глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не получающих препараты вальпроевой кислоты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронирования ламотриджина</td><td>200 мг</td><td>200 мг</td><td>300 мг</td><td>400 мг</td></tr>
<tr><td>150 мг</td><td>150 мг</td><td>225 мг</td><td>300 мг</td></tr>
<tr><td>100 мг</td><td>100 мг</td><td>150 мг</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>Присоединение других психотропных или противоэпилептических препаратов, не обладающих индуцирующим или ингибирующим влиянием на глюкуронирование ламотриджина</td><td colspan="4">Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)</td></tr>
<tr><td colspan="5">Пациентам, принимающим ПЭП, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина с препаратами вальпроевой кислоты</td></tr>
</table>

Отмена терапии ламотриджином у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Во время клинических исследований резкая отмена ламотриджина не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Таким образом, пациентам можно отменять ламотриджин сразу без постепенного снижения его дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Ламотриджин 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.

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий больных

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Назначение ламотриджина больным, уже принимающим гормональные контрацептивы.

Несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, специальные режимы повышения доз ламотриджина не разрабатывались. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, назначается ли ламотриджин с вальпроевой кислотой (ингибитор глюкуронирования ламотриджина) или индуктором глюкуронирования ламотриджина; или ламотриджин назначается в отсутствие вальпроевой кислоты или индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. Таблицу 1 и Таблицу 3).

б) Назначение гормональных контрацептивов больным, уже принимающим поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающим индукторов глюкуронирования ламотриджина.

В большинстве случаев требуется повышение дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50-100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать эти цифры, если клиническое состояние больного не требует дальнейшего повышения дозы ламотриджина.

в) Прекращение приема гормональных контрацептивов больными, уже принимающими поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающими индукторов глюкуронирования ламотриджина.

В большинстве случаев требуется снижение дозы ламотриджина в 2 раза. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина на 50-100 мг каждую неделю (снижение не более 25% от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель в зависимости от клинической картины.

Применение с атазанавиром/ритонавиром.

Несмотря на тот факт, что при одновременном применении атазанавира/ритонавира концентрация ламотриджина в плазме снижалась, не требуется рекомендуемого повышения дозы ламотриджина при одновременном применении атазанавира/ритонавира. Повышение дозы ламотриджина должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроевой кислотой (ингибитором глюкуронирования ламотриджина) либо к терапии индуктором глюкуронирования ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствии вальпроевой кислоты или индуктора глюкуронирования ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторов глюкуронирования ламотриджина, при назначении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо снизить.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых пациентов, поэтому изменения схемы подбора дозы препарата не требуется.

Нарушение функции печени

Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (стадия B) и тяжелой (стадия C) степенью нарушения функции печени соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ламотриджин следует назначать с осторожностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью начальная доза ламотриджина вычисляется в соответствии со стандартной схемой назначения препарата; для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

Правила приема препарата

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при назначении детям или пациентам 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 в более низкой дозировке.

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.

Побочное действие:

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

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100, <1/10), нечасто (≥1/1000, < 1/100), редко (≥1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000, включая отдельные случаи). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационных наблюдений.

Эпилепсия

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - кожная сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона, очень редко - токсический эпидермальный некролиз.

В двойных слепых клинических исследованиях у взрослых, где ламотриджин применялся в качестве комбинированной терапии, частота развития кожной сыпи у пациентов, принимавших ламотриджин, составляла 10%, а у пациентов, принимавших плацебо, - 5%. В 2% случаев возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, в основном макуло-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, а также с сопутствующим назначением вальпроевой кислоты. Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы: очень редко - гематологические нарушения (нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз), лимфоаденопатия. Гематологические нарушения и лимфоаденопатия 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, полиорганная недостаточность). Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии подобных симптомов больной должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

Со стороны психики: часто - агрессивность, раздражительность; очень редко - тики, галлюцинации, спутанность сознания.

Со стороны ЦНС: при монотерапии: очень часто - головная боль; часто - сонливость, бессонница, головокружение, тремор; нечасто - атаксия; редко - нистагм. В составе комбинированной терапии: очень часто - сонливость, атаксия, головная боль, головокружение; часто - нистагм, тремор, бессонница; очень редко - асептический менингит, ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных припадков. Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать экстрапирамидные симптомы паркинсонизма у больных с сопутствующей болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореатетоз у больных без предшествующих нарушений.

Со стороны органов чувств: при монотерапии: нечасто - диплопия, нечеткость зрения; в составе комбинированной терапии: очень часто - диплопия, нечеткость зрения; редко - конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы: при монотерапии: часто - тошнота, рвота, диарея; в составе комбинированной терапии: очень часто - тошнота, рвота; часто - диарея.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: очень редко - повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, печеночная недостаточность. Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с симптомами гиперчувствительности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствии явных признаков гиперчувствительности.

Со стороны мышечной и соединительной ткани: очень редко - волчаночноподобный синдром.

Прочие: часто - утомляемость.

Биполярное аффективное расстройство

Для оценки общего профиля безопасности ламотриджина нижеприведенные нежелательные явления должны приниматься во внимание наряду с характерными для эпилепсии.

Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: очень часто - кожная сыпь; редко - синдром Стивенса-Джонсона. При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по изучению применения Ламиктала у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12% всех больных, получавших ламотриджин, тогда как частота кожной сыпи только в контролируемых исследованиях составляла 8% у больных, получавших Ламиктал, и у 6% больных, получавших плацебо.

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

Со стороны мышечной и соединительной ткани: часто - артралгия.

Со стороны пищеварительной системы: часто - сухость слизистой оболочки полости рта.

Прочие: часто - боль, боль в спине.

Передозировка:

Сообщалось об однократном введении доз, превышающей максимальные терапевтические в 10-20 раз. Передозировка проявлялась следующими *симптомами:* нистагм, атаксия, нарушение сознания и кома.

Лечение: рекомендуется госпитализация и проведение поддерживающей терапии в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра.

Применение при беременности и кормлении грудью:

Пострегистрационные наблюдения позволили задокументировать исходы беременности около 2000 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение I триместра беременности. Несмотря на то, что полученные данные не подтверждают общего увеличения риска развития врожденных аномалий, по нескольким регистрам имеется сообщение об увеличении риска пороков развития ротовой полости. Увеличение риска не подтверждено при суммарном анализе данных других регистров. Также как и другие препараты, ламотриджин должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск. Физиологические изменения, развивающиеся при беременности, могут оказывать влияние на уровень ламотриджина 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.

Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50% от уровня, зарегистрированного 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 возможный риск развития побочных эффектов у младенца.

Изучение репродуктивной функции в *экспериментальных исследованиях* на животных не выявило нарушения фертильности при назначении ламотриджина. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

Влияние других препаратов на глюкуронирование ламотриджина.

Мощные ингибиторы глюкуронирования ламотриджина	Мощные индукторы глюкуронирования ламотриджина	Препараты, мало влияющие на глюкуронирование ламотриджина
вальпроевая кислота	карбамазепин	препараты лития
	фенитоин	бупропион
	примидон	оланзапин
	фенобарбитал	окскарбазепин
	рифампицин	фелбамат
	лопинавир/ритонавир	габапентин
	атазанавир/ритонавир	леветирацетам
	комбинированный препарат	прегабалин
	этинилэстрадиол/левоноргестрел	топирамат
		зонизамид
		арипипразол

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

Взаимодействие с ПЭП

Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронирование ламотриджина, снижает скорость его метаболизма и удлиняет его средний $T_{1/2}$ почти в 2 раза.

Некоторые противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенабарбитал и примидон), которые индуцируют микросомальные ферменты печени, ускоряют глюкуронирование ламотриджина и его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при приеме ламотриджина и окскарбазепина здоровыми добровольцами, результат снижения доз не изучался.

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

Сочетанное применение фелбамата в дозе 1200 мг 2 раза/сут и ламотриджина 100 мг 2 раза/сут не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

При совместном применении ламотриджина и габапентина видимый клиренс ламотриджина не менялся.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались при оценке сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируеммх клинических исследований. Эти данные показывают, что ламотриджин и леветирацетам не влияют на фармакокинетику друг друга.

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза/сут на равновесные концентрации ламотриджина, т.е. прегабалин и ламотриджин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом.

Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме. Однако прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15%.

Прием зонизамида (в дозе 200-400 мг/сут) в ходе клинической программы совместно с ламотриджином (в дозе 150-500 мг/сут) не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина.

Исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации в плазме крови других противоэпилептических препаратов.

Результаты исследований in vitro показали, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты из связи с белками плазмы крови.

Взаимодействие при сочетанном применении с другими психотропными средствами

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 назначении.

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 фармакокинетики оланзапина.

Многократный прием ламотриджина в дозе 400 мг/сут не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами. При этом отмечалась сонливость: у 12 из 14 пациентов при сочетанном приеме ламотриджина и рисперидона; у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона; ни у одного пациента при приеме одного ламотриджина.

Ингибирование действия ламотриджина амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, флуоксетином, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида.

Изучение метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований in vitro также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

1. Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

Прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызывает приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводит к снижению AUC и 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.

2. Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

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 концентраций 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.

Взаимодействие с другими препаратами

Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его $T_{1/2}$ благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронирование. У пациентов, принимающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим назначения ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при совместном назначении ламотриджина и средств, индуцирующих глюкуронирование.

При применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50% концентрации ламотриджина в плазме, возможно, вследствие индукции глюкуронирования. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лопинавиром/ритонавиром, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронирования.

В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) приводил к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно.

Результаты исследований in vitro показали, что именно ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является более мощным ингибитором (половина ингибирующей концентрации (IC_{50}) варьирует от 53.8 нмоль/л до 186 нмоль/л соответственно), чем циметидин.

Взаимодействие, включая лабораторные показатели

Ламотриджин, как сообщается, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, которые могут привести к ложноположительным результатам, особенно при выявлении фенциклидина (диссоциативный анестетик). Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

Особые указания и меры предосторожности:

Кожная сыпь

Имеются данные о развитии кожных высыпаний, которые обычно отмечались в течение первых 8 недель после начала лечения Ламикталом. В большинстве случаев кожные высыпания выражены незначительно и проходят самостоятельно, но вместе с тем иногда отмечались серьезные случаи, требующие госпитализации пациента и отмены Ламиктала (например, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла).

Тяжелые кожные реакции у взрослых, принимающих Ламиктал в соответствии с общепринятыми рекомендациями, развиваются с частотой примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У больных с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 больных.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, 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 Ламиктала и превышением рекомендуемой скорости повышения его, а также с сочетанным применением с препаратами вальпроатами.

Осторожность необходима при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) у пациентов с таким анамнезом наблюдалась в 3 раза чаще при назначении ламотриджина, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов.

Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица и нарушения со стороны крови и печени. Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (т.е. лихорадки, лимфаденопатии) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

Асептический менингит

Развитие асептического менингита является обратимым при отмене препарата в большинстве случаев и возобновляется в ряде случаев при повторном назначении. Повторное назначение приводит к быстрому возвращению симптомов, которые часто бывают более тяжелые. Ламотриджин не назначают повторно пациентам, у которых прекращение лечения было ассоциировано с асептическим менингитом.

Гормональные контрацептивы

1. Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению его уровня в плазме. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более, чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю приема неактивного препарата (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено больше, если очередное увеличение дозы ламотриджина будет проводиться непосредственно перед или в период приема неактивного препарата.

Медицинские работники должны овладеть клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку это может потребовать коррекции дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

2. Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

Совместное назначение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых пациенток, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, и поэтому препарат при длительной терапии может влиять на метаболизм фолатов. Однако было показано, что даже при длительном применении 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).

Влияние ламотриджина на катионный переносчик органических субстратов

Ламотриджин является ингибитором канальцевой секреции посредством влияния на катионный переносчик белков. Это может привести к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом через почки. Совместное назначение ламотриджина и субстратов с узким терапевтическим диапазоном, например дофетилида, не рекомендуется.

Почечная недостаточность

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

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

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

Эпилепсия

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

Суицидальный риск

Симптомы депрессии и/или биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Пациенты с эпилепсией и сопутствующим биполярным расстройством находятся в группе высокого риска суицидов. У 25-50% пациентов с биполярным расстройством наблюдалась хотя бы одна суицидальная попытка; у таких пациентов может отмечаться усугубление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) на фоне приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин, а также и без лечения.

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

Биполярное аффективное расстройство

Дети и подростки младше 18 лет

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

Клиническое ухудшение у пациентов с биполярным аффективным расстройством

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

лечения.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния пациентов (включая появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы имеются.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом и ранее не отмечавшиеся.

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах ламотриджина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем сесть за руль автомобиля или управлять механизмами, больные должны оценить влияние ламотриджина на свое состояние.

Т.к. эффект всех противоэпилептических средств имеет индивидуальную вариабельность, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности водить машину.

При нарушениях функции почек

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ламотриджин следует назначать с осторожностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью начальная доза ламотриджина вычисляется в соответствии со стандартной схемой назначения препарата; для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

При нарушениях функции печени

Нарушение функции печени

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

Применение в пожилом возрасте

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых пациентов, поэтому изменения схемы подбора дозы препарата не требуется.

Применение в детском возрасте

Возможно применение по некоторым показаниям и в дозах, установленных с учетом возраста пациента.

Ламотриджин не показан при биполярных расстройствах **детям и подросткам младше 18 лет**. Безопасность и эффективность ламотриджина при биполярном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре не выше 30°С.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.