ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
КОНВУЛЬСАН

Регистрационный номер:
Торговое название препарата: Конвульсан
Международное непатентованное название: ламотриджин
Лекарственная форма: таблетки диспергируемые

Состав
1 таблетка диспергируемая содержит:
активное вещество: ламотриджин 25 мг; 50 мг; 100 мг или 200 мг;
вспомогательные вещества: магния гидроксикарбонат, целлюлоза микрокристаллическая (Авицел Ph-102), Повидон (Пласдон К 29-32), гипролоза (L-HPC, LH-11), натрия сахаринат, кросповидон (Полипласдон XL 10), целлюлоза микрокристаллическая и камедь гуаровая (Авицел CE-15), ароматизатор черносмородиновый *(ароматизатор черносмородиновый натуральный, ароматизатор черносмородиновый идентичный натуральному, мальтодекстрин, акации камедь Е 414, триацетин Е1518 (3,6 %), молочная кислота Е 270, мальтол, этанол (1,11 % по массе), уксусная кислота Е 260, пропиленгликоль Е 1520 (0,4 %))*, магния стеарат.

Описание:
Дозировка 25 мг.
Круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской белого или почти белого цвета с гравировкой «25».
Дозировка 50 мг.
Круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской белого или почти белого цвета с гравировкой «50».
Дозировка 100 мг.
Круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской белого или почти белого цвета с гравировкой «100».
Дозировка 200 мг.
Круглые плоскоцилиндрические таблетки с фаской белого или почти белого цвета с гравировкой «200».

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство
Код АТХ N03AX09

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА.
Фармакодинамика
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
Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не

52993

подвергаясь пресистемному метаболизму. Максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается приблизительно через 2,5 ч после приема препарата внутрь. Время достижения C_{max} несколько увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. При приеме однократной дозы до 450 мг фармакокинетика имеет линейный характер. Наблюдаются значительные межиндивидуальные колебания C_{max} в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента.
Ламотриджин связывается с белками плазмы приблизительно на 55%. Маловероятно, что высвобождение препарата из связи с белком может приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92-1,22 л/кг массы тела.
В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридин-дифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Нет данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов (ПЭП) и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450, возможно взаимодействие.
У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в равновесном состоянии составляет в среднем 39±14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится через почки в неизмененном виде, около 2% - через кишечник. Клиренс и период полувыведения ($T_{1/2}$) не зависят от дозы. $T_{1/2}$ у здоровых взрослых составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. У больных с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32%, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции.
На $T_{1/2}$ ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты (см. «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
Дети
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 короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном назначении с вальпроевой кислотой (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).
Пациенты пожилого возраста
Клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены.
Пациенты с нарушением функции почек
Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек (сывороточный креатинин ≥ 250 мкмоль/л и более).
Пациенты с нарушением функции печени
Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по Чайлд-Пью) и на 75% - у пациентов с тяжелой (класс С по Чайлд-Пью) печеночной недостаточностью. Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

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;

52993

- 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 ПЭП 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.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Гиперчувствительность к любому из компонентов препарата, детский возраст до 2-х лет (отсутствует опыт применения).

С осторожностью: беременность, период лактации, хроническая почечная недостаточность.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ

Беременность

Так же как и другие препараты, ламотриджин 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 концентрацию 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.

Лактация

По предварительным данным ламотриджин проникает в грудное молоко в концентрациях, соответствующих примерно 40% - 60% от концентрации в плазме крови матери. Концентрации ламотриджина в плазме крови детей, находящихся на грудном вскармливании, могут достигать значений, при которых развивается фармакологический эффект.

Необходимо соотносить потенциальную пользу кормления грудным молоком и потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. Таблетки Конвульсана можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (достаточном для того, чтобы покрыть всю таблетку) или проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при назначении детям или больным с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток, то больному 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 ламотриджина при монотерапии составляет 25 мг один раз в сутки в течение первых 2-х недель с последующим повышением дозы до 50 мг один раз в сутки в течение следующих 2-х недель. Затем дозу следует увеличивать на 50-100 мг каждые 1-2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая доза составляет 100-200 мг в сутки в один или два приема. Некоторым пациентам требуется до 500 мг/сут.

52993

Дополнительная терапия у взрослых и детей старше 12 лет
У пациентов, получающих вальпроевую кислоту 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 один раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25-50 мг/сут каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычно, поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сут в один или два приема.

У больных, получающих сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые стимулируют глюкуронирование ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроевой кислоты), начальная доза ламотриджина составляет 50 мг один раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 100 мг/сут в два приема в течение 2 недель. Затем доза увеличивается максимально на 100 мг каждые 1-2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая доза составляет 200-400 мг в сутки в два приема. Некоторым пациентам может потребоваться до 700 мг/сут.
У больных, которые принимают окскарбазепин в сочетании с какими-либо другими индукторами или ингибиторами глюкуронирования ламотриджина или без них, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг один раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг/сут в один прием в течение 2 недель. Затем доза увеличивается максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая доза составляет 100-200 мг в сутки в один или два приема.

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

Монотерапия у детей от 2-х до 12-и лет
Начальная доза ламотриджина при монотерапии больных с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сут в один или в два приема в течение 2-х недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут в один или два приема в течение 2-х недель. Затем дозу повышают максимально на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычно поддерживающая доза составляет от 1 до 10 мг/кг/сут в один или два приема, хотя некоторым пациентам требуются более высокие дозы.
Этап выхода на терапевтически эффективную поддерживающую дозу Конвульсана осуществляется другими препаратами ламотриджина, имеющими соответствующую дозировку. При достижении дозы ламотриджина до 25 мг и более можно перейти на прием препарата Конвульсан.

Дополнительная терапия у детей в возрасте от 2-х до 12-и лет
У детей, принимающих вальпроевую кислоту в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 0,15 мг/кг один раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 0,3 мг/кг в сутки в один прием в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена на 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1-5 мг/кг в сутки в один или в два приема. Максимальная суточная доза - 200 мг.
В составе комбинированной терапии при сопутствующей терапии ПЭП или другими препаратами, индуцирующими глюкуронирование ламотриджина (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением препаратов вальпроевой кислоты) начальная доза ламотриджина составляет 0,6 мг/кг в сутки в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем – 1,2 мг/кг/сут в два приема в течение 2 недель. Затем доза увеличивается максимально на 1,2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели, до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 5-15 мг/кг в сутки в два приема с максимальной дозой 400 мг/сут.

52993

У больных, принимающих окскарбазепин без каких-либо других индукторов или ингибиторов глюкуронирования ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0,3 мг/кг/сут за один или два приема в течение 2 недель, в дальнейшем – 0,6 мг/кг/сут в один или два приема в течение 2 недель. Затем доза повышается максимально на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычно поддерживающая доза составляет 1-10 мг/кг/сут в один или два приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать вес ребенка и корректировать дозу препарата при его изменении.
Вероятнее всего, что детям в возрасте от 2 до 6 лет потребуются наибольшие поддерживающие дозы.

Этап выхода на терапевтически эффективную поддерживающую дозу Конвульсана осуществляется другими препаратами ламотриджина, имеющими соответствующую дозировку. При достижении дозы ламотриджина до 25 мг и более можно перейти на прием препарата Конвульсан.

Общие рекомендации по дозированию Конвульсана при лечении эпилепсии
При отмене сопутствующих ПЭП, переводе 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.

Биполярные нарушения у взрослых (пациенты старше 18 лет)
Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и рекомендованный режим повышения доз.

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

Таблица 1. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы при биполярных нарушениях у взрослых (старше 18 лет).

Режим дозирования	1-2 неделя	3-4 неделя	5 неделя	Целевая стабилизирующая доза (с 6 недели)
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронирования ламотриджина, например, вальпроевой кислотой.	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг 1 раз/сут	50 мг (за 1-2 приема в сутки)	100 мг (за 1-2 приема в сутки), максимальная суточная доза 200 мг
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронирования ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих ингибиторов, таких как вальпроевая кислота. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронирования ламотриджина.	50 мг 1 раз в/сут	100 мг (за 2 приема в сутки)	200 мг (за 2 приема в сутки)	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг на 7 неделе терапии (за 2 приема)

52993

в) 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 глюкуронирование ламотриджина.	25 мг 1 раз в/сут	50 мг (за 1-2 приема в сутки)	100 мг (за 1-2 приема в сутки)	200 мг (от 100 мг до 400 мг за 1-2 приема в сутки)
Примечание: 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.				

Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

а) Дополнительная терапия у больных, принимающих ингибиторы глюкуронирования ламотриджина (например, вальпроевая кислота).

Начальная доза ламотриджина у больных, принимающих препараты, ингибирующие глюкуронирование (такие как вальпроевая кислота), составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг один раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличивать до 50 мг/сут (за 1-2 приема) на 5 неделе. Обычно целевая доза составляет 100 мг/сут (за 1-2 приема). Максимальная суточная доза - 200 мг

б) Дополнительная терапия у больных, одновременно принимающих препараты, стимулирующие глюкуронирование ламотриджина и не принимающих ингибиторы глюкуронирования ламотриджина (например вальпроевая кислота).

Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронирования ламотриджина.

Начальная доза ламотриджина составляет 50 мг один раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг в сутки в два приема в течение 2 недель. На 5-ой неделе дозу следует увеличить до 200 мг в сутки в два приема. На 6-ой неделе доза может быть увеличена до 300 мг в сутки, однако обычно, целевая доза составляет 400 мг в сутки (в два приема), и назначается, начиная с 7 недели лечения.

в) Монотерапия Конвульсаном или дополнительная терапия у больных, принимающих препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин или другие препараты, которые не оказывают значительное индуцирующее или ингибирующее действие на глюкуронирование ламотриджина.

Начальная доза ламотриджина составляет 25 мг один раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг в сутки (в 1 или в 2 приема) в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 100 мг в сутки в 1-2 приема на 5 неделе. Обычно целевая доза составляет 200 мг в сутки (в 1 или 2 приема). После достижения целевой поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (таблица 2).

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

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th>1 неделя</th><th>2 неделя</th><th>3 неделя и далее</th></tr>
<tr><td>а) После отмены ингибиторов глюкуронирования ламотриджина (например, вальпроевой кислоты).</td><td>Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/неделю. Т.е. целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается за 1 неделю до 200 мг/сутки.</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">б) 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>в) После отмены других психотропных или ПЭП у больных, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронирования ламотриджина (включая препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин).</td><td colspan="3">Следует поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).</td></tr>
<tr><td colspan="4"><u>Примечание:</u> Пациентам, принимающим ПЭП, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время не известен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина с вальпроевой кислотой.</td></tr>
</table>

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

а) Терапия Конвульсаном после отмены дополнительной терапии ингибиторами глюкуронирования ламотриджина (например, вальпроевой кислоты): сразу после отмены вальпроевой кислоты, стабилизирующая исходная доза ламотриджина удваивается и поддерживается на этом уровне.

б) Терапия Конвульсаном после отмены дополнительной терапии индукторами глюкуронинирования 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.

в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных или ПЭП, не имеющих значимых фармакокинетических взаимодействий с ламотриджином (например, препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин).

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

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотриджина у пациентов с биполярным нарушением после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации

52993

(таблица 3).

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

Режим дозирования	**Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сутки)**	**1 неделя**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
а) присоединение ингибиторов глюкуронирования ламотриджина (например, вальпроевой кислоты), в зависимости от исходной дозы ламотриджина.	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сутки	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сутки	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сутки	
б) Присоединение индукторов глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроевую кислоту, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронирования ламотриджина	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
в) Присоединение других психотропных или противоэпилептических препаратов с незначимым фармакокинетическим взаимодействием с ламотриджином (например, препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин).	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки; 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 вальпроевой кислотой.				

Прекращение терапии ламотриджином у больных с биполярным расстройством: отменять ламотриджин можно сразу, без постепенного снижения его дозы.

Повторное назначение
В случае возобновления приема ламотриджина врач должен оценить необходимость повышения поддерживающей дозы у больных, 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.
Не рекомендуется возобновлять назначение ламотриджина больным, которые прекратили прием препарата в связи с возникновением сыпи, кроме случаев, когда потенциальная польза от такой терапии превышает возможный риск.

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий больных
Женщины, принимающие гормональные контрацептивы
а) Назначение ламотриджина больным, уже получающим гормональные контрацептивы: нет необходимости в коррекции рекомендованных режимов повышения доз ламотриджина.
б) Назначение гормональных контрацептивов больным, уже получающим поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ получающим индукторов глюкуронирования ламотриджина: может потребоваться повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более, чем в 2 раза в зависимости от индивидуального клинического эффекта.
в) Прекращение приема гормональных контрацептивов больными, уже получающим поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ получающих индукторов глюкуронирования ламотриджина: может потребоваться снижение дозы ламотриджина в 2 раза в зависимости от индивидуального клинического эффекта.
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)
Изменения схемы подбора доз препарата не требуется.
Нарушение функции печени
Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по шкале Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.
Нарушение функции почек
Пациентам со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ
Информация разделена на неблагоприятные реакции у больных с эпилепсией и неблагоприятные реакции у больных с биполярным расстройством. Однако для рассмотрения профиля безопасности ламотриджина в целом, необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.
Использована следующая условная классификация частоты нежелательных эффектов: 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).
Эпилепсия
Со стороны кожи и подкожной клетчатки
При монотерапии:
Очень часто - кожные высыпания.
При других видах клинического применения.
Очень часто - кожные высыпания; редко - злокачественная экссудативная эритема

(синдром Стивенса-Джонсона); очень редко - токсический эпидермальный некролиз.
Сыпь, в основном макулопапулезная, 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 на коже, 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.
- сопутствующим назначением вальпроевой кислоты.
- развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

Со стороны системы кроветворения
Очень редко - гематологические нарушения, включающие лейкопению, в т.ч. нейтропению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, 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, синдром диссиминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), полиорганные нарушения).
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 ДВС-синдрома и полиорганным нарушениям. 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 симптомов, ламотриджин должен быть отменен.
Со стороны психики
Часто - раздражительность; нечасто - агрессивность; очень редко - тики, галлюцинации, спутанность сознания.
Со стороны центральной нервной системы (ЦНС)
При монотерапии
Очень часто - головная боль; часто - сонливость, бессонница, головокружение, тремор; нечасто - атаксия; редко – нистагм.
В составе комбинированной терапии
Очень часто - головная боль, головокружение; часто - нистагм, тремор, атаксия, сонливость, бессонница; очень редко - асептический менингит, ажитация, потеря равновесия, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных припадков.
Со стороны органов чувств
При монотерапии: нечасто - диплопия, нечеткость зрения; *при комбинированной терапии:* очень часто – диплопия, снижение остроты зрения, редко - конъюнктивит.
Со стороны пищеварительной системы

При монотерапии:
Часто - тошнота, рвота, диарея.
В составе комбинированной терапии
Очень часто – тошнота, рвота; часто - диарея.
Гепатобилиарные нарушения
Очень редко - повышение активности «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.
Со стороны мышечной и соединительной тканей
Очень редко - волчаночноподобный синдром
Нарушения общего характера
Часто - утомляемость.
Биполярное нарушение
Со стороны кожи и подкожной клетчатки
Очень часто - кожная сыпь; редко - синдром Стивенса–Джонсона;

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

Со стороны мышечной и соединительной тканей
Часто - артралгия
Со стороны пищеварительной системы: часто – сухость слизистой оболочки полости рта.
Нарушения общего характера
Часто - миалгия, боль в спине.

ПЕРЕДОЗИРОВКА.
Сообщалось об однократном приеме доз, превышавших максимальные терапевтические в 10-20 раз. Передозировка проявилась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания и кому.
Лечение: промывание желудка в случае недавнего приема препарата (менее 2 ч), госпитализация и проведение симптоматической терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ
Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч у взрослых и до 45-55 ч - у детей при совместном назначении с вальпроевой кислотой.
УДФ-глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. 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 Р450, маловероятно. Ламотриджин может стимулировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимые последствия.

52993

Таблица 4. Влияние других препаратов на глюкуронирование ламотриджина.

Препараты, оказывающие выраженное подавляющее действие на глюкуронирование ламотриджина	**Препараты, оказывающие выраженное стимулирующее действие на глюкуронирование ламотриджина**	**Препараты, не оказывающие значительного подавляющего или стимулирующего действия на глюкуронирование ламотриджина**
Вальпроевая кислота	карбамазепин фенитоин примидон фенобарбитал рифампицин лопинавир/ритонавир атазановир/ритонавир этинилэстрадиол/левоноргестрел	препараты лития бупропион оланзапин окскарбазепин фелбамат габапентин леветирацетам прегабалин топирамат зонизамид

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

Взаимодействия с ПЭП

Вальпроевая кислота, которая подавляет глюкуронирование ламотриджина, снижает скорость его метаболизма и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза.

Определенные противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые стимулируют микросомальные ферменты печени, ускоряют глюкуронирование ламотриджина и его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных эффектов со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у больных, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при назначении ламотриджина и окскарбазепина здоровым добровольцам, 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 в сутки и ламотриджина 100 мг 2 раза в сутки не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

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

Не выявлено влияния на фармакокинетику леветирацетама и ламотриджина при совместном применении этих лекарственных средств.

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки 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 от 200-400 мг в сутки) в ходе клинической программы совместно с ламотриджином (в дозе 150-500 мг в сутки) не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина.

Исследования показали, что ламотриджин не влияет на плазменную концентрацию других, одновременно принимаемых противоэпилептических лекарственных препаратов. В исследованиях *in vitro* ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из их связи с белками плазмы.

Взаимодействия, включающие другие психотропные средства

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

Многократное назначение бупропиона внутрь не оказывает статистически значительного влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение AUC (площади под кривой «концентрация-время») ламотриджина глюкуронида.

Оланзапин в дозе 15 мг снижает *AUC и* C_{max} ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно. Изменения такого уровня обычно не предполагают клинической значимости. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет кинетики оланзапина.

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

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, элиминирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований *in vitro* также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина.

Взаимодействия с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

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

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

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 приводило к снижению *AUC и* C_{max} левоноргестрела на 19 % и 12 % соответственно. Измерение сывороточных концентраций ФСГ, ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение

плазменного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/день) не изучалось и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

Взаимодействия с другими препаратами

Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его период полувыведения благодаря стимуляции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронирование (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Больным, получающим рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим назначения ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при совместном назначении ламотриджина и средств, стимулирующих глюкуронирование.

При применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение примерно на половину 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.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кожная сыпь

Среди взрослых, страдающих эпилепсией и получавших в клинических испытаниях рекомендуемые дозы препарата, частота тяжелых форм кожных реакций составляла 1:500. Среди них синдром Стивенса-Джонсона наблюдали в половине случаев (1:1000).

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 врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии.

Кроме того, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с:

- Высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина.
- Сочетанное применение с вальпроевой кислотой.

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

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть быстро 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.

Дигидрофолатредуктаза
Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном назначении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, при концентрации фолатов эритроцитов сыворотки длительности назначения препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначения ламотриджина длительностью до 5 лет.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин
Нельзя назначать Конвульсан больным, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации врача.

Пероральные контрацептивы
Если на фоне применения Конвульсана пациентки начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, может потребоваться коррекция дозы 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.

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

Кроме того, 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.

Нарушения функции печени

Нарушения функции печени, обычно, являются частью синдрома повышенной чувствительности, однако не всегда сопровождаются другими симптомами повышенной чувствительности.

Почечная недостаточность
С осторожностью следует назначать ламотриджин пациентам с почечной недостаточностью. При конечной стадии почечной недостаточности с применением одной дозы ламотриджина его плазменная концентрация значительно не изменяется, но возможно накопление метаболита ламотриджина глюкуронида.

52993

Эпилепсия
Нельзя назначать ламотриджин больным, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации врача.
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 ДВС-синдрома, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении больных ламотриджином.

Биполярные расстройства
Клиническое ухудшение и суицидальные риски, связанные с биполярными расстройствами.

Пациенты с биполярными расстройствами могут испытывать ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальных мыслей и поведения не зависимо от того, принимают они или нет препараты для лечения биполярных расстройств. При наблюдении за такими больными необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы.

Пациенты группы повышенного риска (с суицидальными мыслями или поведением в анамнезе, молодые пациенты, пациенты с нарастанием суицидальных идей по сравнению с началом терапии, пациенты с риском осуществления суицидальных мыслей и суицидальными попытками) должны находиться под тщательным 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 идей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы имеются.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, которые испытывают клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы характеризуются тяжестью, внезапными приступами и ранее не проявлялись.

Должно быть принято решение об изменении режима дозирования, включая возможную отмену препарата у пациентов, у которых отмечается клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/действий, особенно, если эти симптомы протекают тяжело, в форме внезапных приступов или не проявлялись до лечения.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ ДРУГИМ МЕХАНИЗМАМИ

Не рекомендуется в период лечения заниматься видами деятельности (в том числе управлять автомобилем), требующими быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска
Таблетки диспергируемые 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.
По 10 или 14 таблеток в блистер ПВХ/ПВДХ/Алюминиевая фольга.

52993

Для дозировки 25 мг: по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 12, 14 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
Для дозировок 50, 100 и 200 мг: по 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 14 блистеров вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
При температуре не выше 30°С.
Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности
3 года.
Не использовать по истечении срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
«Актавис Групп ПТС ехф», Исландия
Произведено АО «Актавис», Рейкьявикурвегур 76-78,
220 Хафнарфьердур, Исландия

Претензии потребителей направлять по адресу:
ООО «Актавис»
127018, г. Москва, ул. Сущевский Вал, д. 18
Тел. 644-44-14, факс: 644-44-24

Ведущий специалист Медицинского отдела
ООО «Актавис» Вахнина Е.В.

РОСЗДРАВНАДЗОРА
ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ
ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ
ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА
0 0 0 0 0 0 0 0 0 9

52993