МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

КОНВУЛЬСАН

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Конвульсан

Международное непатентованное название: ламотриджин

Лекарственная форма: таблетки

Состав

1 таблетка 25 мг содержит:

активное вещество: ламотриджин 25 мг;

вспомогательные вещества: магния карбонат 27,8 мг, целлюлоза микрокристаллическая 20 мг, повидон 2,4 мг, пигмент светло-желтый: лактозы моногидрат 0,68 мг, железа оксид желтый 0,12 мг; кросповидон (полиплаздон XL 10) 3,2 мг, магния стеарат 0,8 мг.

1 таблетка 50 мг содержит:

активное вещество: ламотриджин 50 мг;

вспомогательные вещества: магния карбонат 55,6 мг, целлюлоза микрокристаллическая 40 мг, повидон 4,8 мг, пигмент светло-желтый: лактозы моногидрат 1,36 мг, железа оксид желтый 0,24 мг; кросповидон (полиплаздон XL 10) 6,4 мг, магния стеарат 1,6 мг.

1 таблетка 100 мг содержит:

активное вещество: ламотриджин 100 мг;

вспомогательные вещества: магния карбонат 111,2 мг, целлюлоза микрокристаллическая 80 мг, повидон 9,6 мг, пигмент светло-желтый: лактозы моногидрат 2,72 мг, железа оксид желтый 0,48 мг; кросповидон (полиплаздон XL 10) 12,8 мг, магния стеарат 3,2 мг.

1 таблетка 200 мг содержит:

активное вещество: ламотриджин 200 мг;

вспомогательные вещества: магния карбонат 222,4 мг, целлюлоза микрокристаллическая 160 мг, повидон 19,2 мг, пигмент светло-желтый: лактозы моногидрат 5,44 мг, железа оксид желтый 0,96 мг; кросповидон (полиплаздон XL 10) 25,6 мг, магния стеарат 6,4 мг.

Описание: круглые, плоскоцилиндрические таблетки светло-желтого цвета с гравировкой

с одной стороны «25» (для таблеток 25 мг), «50» (для таблеток 50 мг), «100» (для таблеток 100 мг), «200» (для таблеток 200 мг).

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.

Код АТХ: [N03AX09].

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

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

Фармакокинетика

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 ч после приема препарата внутрь. Время достижения максимальной концентрации 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 максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного больного.

Распределение

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.

Метаболизм

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент 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.

Элиминация

У взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39 $\pm$ 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые

выводятся с мочой, менее 10% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, около 2% - с фекалиями. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у 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 период полувыведения 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). Период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (стадия В по Чайлд-Пью) и на 75% - у пациентов с тяжелой (стадия 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;
- 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.

С осторожностью: 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 уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина во время беременности.

Лактация

По предварительным данным ламотриджин проникает в грудное молоко в концентрациях, соответствующих примерно 40% - 60% от концентрации в плазме матери. Необходимо соотносить потенциальную пользу кормления грудным молоком и потенциальный риск развития побочных эффектов у ребенка.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь. 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 2-х недель с последующим повышением дозы до 50 мг один раз в сутки в течение 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.

Дополнительная терапия у взрослых и детей старше 12 лет.

У пациентов, получающих вальпроат 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 глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроата), 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 глюкуронизации 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 15 мг/кг/сут в один или два приема, хотя некоторым пациентам требуются более высокие дозы.

Дополнительная терапия у детей в возрасте от 2-х до 12-и лет.

У детей, принимающих вальпроат 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.

У больных, принимающих в качестве сопутствующей терапии ПЭП или другие препараты, стимулирующие глюкуронизацию ламотриджина (в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроата)), 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.

У больных, принимающих окскарбазепин без каких-либо других индукторов или ингибиторов глюкуронизации 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. Точное дозирование при проведении начальной терапии ламотриджином в таблетках по 5 мг невозможно, если вес ребенка меньше 17 кг.

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

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

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.

Режим дозирования	**1-2 неделя**	**3-4 неделя**	**5 неделя**	**Целевая стабилизирующая доза (с 6 недели)**
а)Комбинированная терапия ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатом.	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	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 глюкуронизации ламотриджина у больных НЕ принимающих ингибиторов, таких как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.	50 мг (1 раз в сутки)	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)
в)Монотерапия Конвульсаном или дополнительная терапия у боль-ных, принимающих препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин или другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки)	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 вальпроатом.

Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

а) Дополнительная терапия у больных, принимающих ингибиторы глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроат).

Начальная доза ламотриджина у больных, принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию (такие как вальпроат), 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 (за 1-2 приема) на 5 неделе. Обычно целевая доза составляет 100 мг/день (за 1-2 приема). Максимальная суточная доза - 200 мг.

б) Дополнительная терапия у больных, одновременно принимающих препараты, стимулирующие глюкуронизацию ламотриджина и не принимающих ингибиторы глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроат).

Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации 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-той неделе дозу следует увеличить до 200 мг в сутки в два приема. На 6-той 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 глюкуронизацию 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 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 глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроата).</td><td>Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/неделю. Т.е. целевая стабилизирующая доза 100 мг/сутки увеличивается за 1 неделю до 200 мг/сутки.</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сутки в 2 приема.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина</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 индукторов или ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (включая препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин).</td><td colspan="3">Поддерживайте 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 вальпроатом.</td></tr>
</table>

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

а) Терапия Конвульсаном после отмены дополнительной терапии ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроата): сразу после отмены вальпроата,

стабилизирующая исходная доза ламотриджина удваивается и поддерживается на этом уровне.

б) Терапия Конвульсаном после отмены дополнительной терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина. Доза ламотриджина постепенно снижается в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации.

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 после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (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 глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроата), 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 глюкуронизации	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг

<table>
<tr><td rowspan="2">ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроат, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.</td><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>в) Присоединение других психотропных или противоэпилептических препаратов с незначимым фармакокинетическим взаимодействием с ламотриджином (например, препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин).</td><td colspan="4">Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).</td></tr>
<tr><td colspan="5"><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 вальпроатом.</td></tr>
</table>

***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, если только потенциальная польза от назначения препарата значимо не превышает 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 глюкуронизации 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 глюкуронизации 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 (стадия В) и тяжелой (стадия С) 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

Нарушения 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 от 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 вальпроата.
- развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гематологические нарушения, включающие нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз. Гематологические нарушения могут быть, а могут и не быть связаны с синдромом

гиперчувствительности.

Нарушения 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, лимфоаденопатию, 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, лимфоаденопатия) 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.

Нечасто: агрессивность; очень редко: тики, галлюцинации, спутанность сознания.

Расстройства нервной системы

При монотерапии

Очень часто: раздражительность, головная боль; часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор; нечасто: атаксия.

При других типах клинического использования

Очень часто: головная боль, головокружение; часто: раздражительность, нистагм, тремор, атаксия, сонливость, бессонница; нечасто: агрессивность; очень редко: тики, галлюцинации, спутанность сознания; очень редко: ажитация, неустойчивость, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных припадков.

Нарушения зрения

Очень часто: диплопия, нечеткость зрения; редко: конъюнктивит.

Желудочно-кишечные расстройства

При монотерапии:

Часто: тошнота

При других типах клинического использования:

Часто: тошнота, диарея.

Гепато-билиарные нарушения

Очень редко: повышение уровней печеночных ферментов, нарушение функции печени, печеночная недостаточность.

Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с симптомами гиперреактивности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствии явных признаков гиперчувствительности.

Нарушения со стороны мышечной и соединительной тканей

Очень редко: волчаночноподобный синдром

Нарушения общего характера

Часто: утомляемость.

Биполярное нарушение

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки

Очень часто: кожная сыпь; редко: синдром Стивенса–Джонсона;

Расстройства нервной системы

Очень частые: головная боль; частые: ажитация, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны мышечной и соединительной тканей

Часто: артралгия

Нарушения общего характера

Часто: боль, 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, госпитализация и проведение симптоматической терапии.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном назначении с вальпроатом.

Уридиндифосфат (УДФ) глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных ферментов печени. В этой связи взаимодействие 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 значимых последствий.

Таблица 4. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина.

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

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

Взаимодействия с ПЭП

Вальпроат, который подавляет глюкуронизацию 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 систему метаболизирующих ферментов печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных эффектов со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у 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.

Ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из их связи с белками плазмы.

При одновременном назначении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе

1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушают метаболизм друг друга.

Взаимодействия, включающие другие психотропные средства

Ламотриджин в дозе 100 мг/день не вызывает нарушения фармакокинетики 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.

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

В период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечается небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива – левоноргестрела, что приводит к снижению *AUC и* C_{max} левоноргестрела на 19% и 12% соответственно. Измерение сывороточных уровней ФСГ,

ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменного уровня прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных уровней ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/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 глюкуронизацию. Больным, получающим рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим назначения ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при совместном назначении ламотриджина и средств, стимулирующих глюкуронизацию.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кожная сыпь

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 вальпроатом.

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, концентрации фолатов в сыворотке при длительности назначения препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначении ламотриджина длительностью до 5 лет.

Больные, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

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

Эпилепсия

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение 2-х недель.

В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений и ДВС-синдрома, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении больных ламотриджином.

Биполярные расстройства

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

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг, 200 мг. По 7, 10 или 14 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги; по 2, 4 блистера (по 7 таблеток) или по 1, 3 блистера (по 10 таблеток), или по 1, 2 блистера (по 14 таблеток) вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

По 10, 30 или 60 блистеров (по 10 таблеток) вместе с инструкциями по применению в картонную коробку (для стационаров).

СРОК ГОДНОСТИ

3 года. Не использовать после истечения срока годности.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

В защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С. Хранить в недоступном для детей месте!

УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.

ФИРМА ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

АО «АКТАВИС», Рейкьявикурвегур, 76-78, П.О.Бокс 420, 222 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

Медицинский директор ООО «Актавис» Вильчинская М.Ю.