МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009307/09 - 12 08 13
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению лекарственного препарата

Ламептил®

Регистрационный номер

Торговое название препарата: Ламептил®.

Международное непатентованное название препарата: Ламотриджин.

Лекарственная форма: таблетки диспергируемые.

Состав:

1 таблетка диспергируемая содержит:

Действующее вещество: ламотриджин 100 мг/200 мг соответственно.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая 94,1 мг/188,2 мг; повидон-К30 6 мг/12 мг; натрия крахмал гликолят 7,5 мг/15 мг; гипролоза низкозамещенная 24 мг/48 мг; натрия сахаринат 2,4 мг/4,8 мг; ароматизатор черносмородиновый 1,2 мг/2,4 мг; магния стеарат 2,4 мг/4,8 мг; кремния диоксид коллоидный безводный 2,4 мг/4,8 мг.

Описание: белые или почти белые круглые, плоские таблетки с фаской и запахом черной смородины.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептическое средство.

Код АТХ:N03AX09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия:

Ламотриджин является противоэпилептическим средством, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы, стабилизирует пресинаптические мембраны нейронов и предотвращает высвобождение нейромедиаторов,

особенно глутаминовой кислоты, (аминокислота, которая участвует в процессах возбуждения и играет ключевую роль в развитии эпилептических приступов.

Механизм терапевтического действия ламотриджина при биполярном расстройстве до сих пор до конца не установлен, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, играет при этом важную роль.

При применении ламотриджина у пациентов с маниакально-депрессивными расстройствами с преимущественно депрессивными фазами увеличивается период до возникновения первых депрессивных расстройств по сравнению с плацебо. Эффективность применения ламотриджина в комбинации с антидепрессантами не изучалась. Статистически значимого влияния ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо не обнаружено.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью *абсорбируется* из желудочно-кишечного тракта без эффекта «первичного» прохождения через печень. В результате перорального приема максимальный уровень в плазме достигается через 2,5 часа. Присутствие пищи замедляет достижение максимальной концентрации в плазме приблизительно на 1,5 часа, но не влияет на количество абсорбированного препарата.

Линейность

В связи с линейностью фармакокинетических процессов (при приеме однократной дозы до 450 мг) контролировать концентрацию препарата в плазме в процессе лечения не требуется.

Распределение

55% ламотриджина связывается с белками плазмы. Объем распределения составляет около 0,92-1,22 л/кг.

Биотрансформация

Ламотриджин может усиливать свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Нет данных о влиянии ламотриджина на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов. Между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450, возможно взаимодействие. Метаболизм ламотриджина осуществляется при участии глюкуронилтрансфераз.

Выведение

Значения клиренса и периода полувыведения ламотриджина не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет около 33 часов (14-103 часа). Значение клиренса у здоровых добровольцев составляет 39±14 мл/мин. Выводится преимущественно почками в виде метаболита, в неизмененном виде - менее 10%, с фекалиями около 2%. У пациентов с синдромом Жильбера средний клиренс ламотриджина снижался приблизительно на 32 % по сравнению со здоровыми участниками исследования, однако значения находились в пределах популяционного диапазона.

Период полувыведения ламотриджина в значительной степени зависит от сопутствующей медикаментозной терапии. Средний период полувыведения уменьшается примерно до 14 часов при одновременном применении ламотриджина с лекарственными препаратами, индуцирующими глюкуронидацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и увеличивается в среднем до 70 часов только в случае одновременного применения с вальпроатом (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Особые группы пациентов

Дети

Клиренс ламотриджина у детей выше, чем у взрослых, он наиболее высок у детей до 5 лет. При сопутствующем применении фермент-индуцирующих препаратов карбамазепина и фенитоина период полувыведения ламотриджина

у детей короче, чем у взрослых в среднем на 7 часов, а при сопутствующем применении вальпроевой кислоты он увеличивается в среднем до 45-50 мл/мин.

Дети в возрасте от 2 до 26 месяцев

По данным наблюдения за 143 детьми в возрасте от 2 до 26 месяцев с массой тела от 3 до 16 кг, клиренс ламотриджина у детей до 2 лет, имевших аналогичную массу тела, и получавших те же дозы препарата, был снижен по сравнению с детьми старше 2 лет. Среднее время полувыведения у детей младше 26 месяцев составляло 23 часа при проведении фермент-индуцирующей терапии, 136 часов при одновременном применении с вальпроатом и 38 часов у детей, не получавших стимуляторы/ингибиторы ферментов. Межиндивидуальная вариабельность клиренса ламотриджина при пероральном применении препарата была выше у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев (47%). Предварительно рассчитанная концентрация в сыворотке у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев в целом находилась в пределах того же диапазона, что и у детей старшего возраста, хотя более высокие значения максимальной плазменной концентрации (C_{max}) чаще наблюдаются у детей с массой тела менее 10 кг.

Пациенты пожилого возраста

Фармакокинетика *у пациентов пожилого возраста (старше 65 лет)* не отличается от таковой от пациентов младше 65 лет.

Нарушение функции почек

В исследовании где, 12 добровольцев, страдающих хронической почечной недостаточностью, и 6 пациентов, находящихся на гемодиализе, получали однократную дозу ламотриджина 100 мг, средний клиренс ламотриджина составил 0,42 мл/мин/кг (хроническая почечная недостаточность); 0,33 мл/мин/кг (между процедурами гемодиализа) и 1,57 мл/мин/кг (во время гемодиализа), по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы составил 42,9 часов (хроническая почечная недостаточность), 57,4 часа (между процедурами гемодиализа) и

13,0 часов (в ходе гемодиализа), по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем, около 20% (в диапазоне от 5,6 до 35,1) общего количества ламотриджина, находящегося в организме, выводилось в течение 4-часового сеанса гемодиализа. Для этой группы пациентов подбор начальных доз ламотриджина следует проводить с учетом сопутствующей лекарственной терапии. Снижение поддерживающих доз может быть эффективным при лечении пациентов со значительными нарушениями функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы»).

Нарушение функции печени

Имеются данные, что средние значения клиренса ламотриджина составляли 0,31, 0,24 или 0,10 мл/мин/кг у пациентов с нарушением функции печени степени А, В, или С (по классификации Чайлд-Пью) соответственно, по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых добровольцев контрольной группы. У пациентов с печеночной недостаточностью степени В и С (классификация Чайлд-Пью), период полувыведения увеличивается в 2 и 3 раза, соответственно. Как правило, начальные дозы, дозы на этапе увеличения и поддерживающие дозы у пациентов с умеренным и тяжелым нарушением функции печени должны быть снижены (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Эпилепсия

Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет и старше

- В качестве дополнительной терапии или монотерапии парциальных припадков и генерализованных припадков, в том числе тонико-клонических судорог.
- Эпилептические припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто. Ламотриджин, таблетки диспергируемые, назначают в качестве дополнительной терапии; данный препарат также может применяться в качестве противоэпилептического препарата (ПЭП) для начальной терапии при лечении синдрома Леннокса-Гасто.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет

- В качестве дополнительной терапии парциальных припадков и генерализованных припадков, в том числе тонико-клонических судорог, а также судорог, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.
- В качестве монотерапии типичных малых эпилептических припадков.

Биполярное расстройство

Взрослые в возрасте от 18 лет и старше

- В качестве профилактики депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством I типа с преобладанием депрессивных фаз.

Ламотриджин, таблетки диспергируемые не назначают для неотложного лечения маниакальных или депрессивных эпизодов.

Противопоказания

- Гиперчувствительность к ламотриджину или любому другому компоненту препарата.
- Детский возраст до 2-х лет.
- Период грудного вскармливания.

С осторожностью

Беременность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Необходима консультация врача о целесообразности применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) у женщин, которые планируют забеременеть. Внезапное прекращение терапии противоэпилептическими препаратами следует избегать, так как это может привести к возникновению эпилептического припадка, который в свою очередь может иметь серьезные последствия для беременной женщины и будущего ребенка.

Риск развития врожденных пороков увеличивается в 2-3 раза у детей, чьи матери принимали противоэпилептические препараты по сравнению с популяционными данными. Наиболее частыми дефектами развития являются расщелина верхней губы, пороки сердечно-сосудистой системы и дефекты развития нервной трубки. Терапия несколькими противоэпилептическими

препаратами связана с более высоким риском развития врожденных пороков, чем монотерапия.

Риск, связанный с ламотриджином

Беременность

Нет достоверных данных о безопасности применения ламотриджина в период беременности. Имеются данные, что ламотриджин в монотерапии при применении в течение первого триместра беременности не сопровождается существенным увеличением частоты возникновения серьезных пороков развития. Исследования на животных показали токсичность ламотриджина. Если терапия ламотриджина считается необходимым во время беременности, то следует применять в минимально эффективных терапевтических дозах.

Ламотриджин имеет небольшое тормозящее действие на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому может привести к увеличению эмбриофетального повреждения вследствие снижения концентрации фолиевой кислоты. При планировании беременности и на ранних сроках беременности рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на терапевтический эффект/сывороточную концентрацию ламотриджина, с потенциальным риском потери фармакологического контроля над эпилептическими приступами. Поэтому рекомендуется контролировать сывороточную концентрацию ламотриджина до, во время беременности и после родов и при необходимости доза должна быть корригирована в зависимости от клинического ответа.

Грудное вскармливание

Ламотриджин в высокой концентрации проникает в грудное молоко, в результате общая сывороточная концентрация ламотриджина у детей может достигать 50% от концентрации матери, что может вызвать нежелательные побочные эффекты у ребенка. Поэтому, при необходимости применения ламотриджина в период лактации кормящими матерями необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Фертильность

Исследования на животных не показали нарушения фертильности при применении ламотриджина.

Способ применения и дозы

Внутрь. Таблетку Ламептила можно разжевывать, растворять в небольшом количестве воды (достаточном для того, чтобы покрыть всю таблетку), или проглатывают целиком, запивая достаточным количеством воды.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при применении у детей или пациентов с нарушеной функцией печени) не может быть разделена на целое количество таблеток, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки в более низкой дозировке.

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

Повторное лечение

Врачам необходимо оценивать возможность увеличения доз для достижения поддерживающей дозы при повторном применении ламотриджина пациентам, прекратившим применение ламотриджина по любой причине, поскольку применение высоких начальных доз и нарушение рекомендованной схемы увеличения дозы для ламотриджина ассоциированы с риском развития опасных кожных высыпаний (см. раздел «Особые указания»). Чем больше времени прошло с момента последнего применения препарата, тем с большей осторожностью следует проводить титрование для достижения поддерживающей дозы. Если интервал после прекращения применения ламотриджина превышает пять периодов полураспада препарата (см. раздел «Фармакокинетика»), дозы ламотриджина обычно следует титровать до достижения поддерживающей дозы, руководствуясь соответствующей схемой.

Не рекомендуется повторное применение ламотриджина у пациентов, которые прекратили прием из-за кожных высыпаний, связанных с

предыдущим лечением ламотриджином, кроме тех случаев, когда потенциальная польза превышает риск.

Эпилепсия

Рекомендуемая схема увеличения доз ламотриджина для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых и детей в возрасте 13 лет и старше с эпилепсией представлена в таблице 1.

Таблица 1

Режим дозирования	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Поддерживающая доза
Монотерапия			
	25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема); для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели. Некоторым пациентам требуется до 500 мг/сутки.
Комбинированная терапия ламотриджином с препаратами вальпроевой кислоты (ингибитором глюкуронирования ламотриджина)			
Этот режим применяется с препаратами вальпроевой кислоты вне зависимости от другой сопутствующей терапии	25 мг через 1 день	25 мг 1 раз в сутки	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема); для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина			
Этот режим применяется без препаратов вальпроевой кислоты, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ ритонавиром	50 мг 1 раз в сутки	100 мг/сутки (в 2 приема)	200-400 мг/сутки (в 2 приема) для достижения терапевтического эффекта дозу увеличивают на 100 мг каждые 1-2 недели. Некоторым пациента требуется до 700 мг/сутки.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина			
Этот режим применяется с другими лекарственными препаратами, мало влияющими на глюкуронирование ламотриджина	25 мг 1 раз в сутки	50 мг 1 раз в сутки	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема); для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели.
У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое			

взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет — *рекомендуемая схема лечения при эпилепсии* (общая ежедневная доза в мг/кг массы тела/сут) представлена в таблице 2.

Таблица 2

Режим дозирования	Неделя 1+2	Неделя 3+4	Поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов			
	0,3 мг/кг (в 1-2 приема)	0,6 мг/кг (в 1-2 приема)	1-10 мг/кг/сутки (в 1-2 приема), хотя некоторым пациентам для достижения терапевтического эффекта требовалась более высокая доза (до 15 мг/кг/сутки). Повышение дозы не более чем на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия ламотриджином с препаратами вальпроевой кислоты (ингибитором глюкуронирования ламотриджина)			
Вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/кг 1 раз/сутки	0,3 мг/кг 1 раз/сутки	1-5 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта; максимальная поддерживающая доза 200 мг/сутки.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты и без индукторов глюкуронирования ламотриджина			
Этот режим применяется без препаратов вальпроевой кислоты, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ритонавиром	0,6 мг/кг/сутки (в 2 приема)	1,2 мг/кг/сутки (в 2 приема)	5-15 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема) Повышение дозы не более чем на 1,2 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта; максимальная поддерживающая доза 400 мг/сутки.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина			
Этот режим применяется с другими лекарственными препаратами, мало влияющими на глюкуронированиеламотриджина	0,3 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	1-10 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта; максимальная поддерживающая доза 200 мг/сутки.
У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты.			

Чтобы обеспечить поддержание терапевтической дозы, следует контролировать массу тела ребенка и пересматривать дозу при изменениях массы тела. Скорее всего, пациентам в возрасте от двух до шести лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся в верхних границах рекомендуемого диапазона доз.

В случае достижения контроля над эпилепсией посредством комбинированной терапии, можно отменить одновременно применяемые с ламотриджином ПЭП (противоэпилептические препараты) и продолжить лечение пациентов ламотриджином в виде монотерапии.

Биполярные расстройства у взрослых

Рекомендуемая схема увеличения доз ламотриджина для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у пациентов с биполярными расстройствами представлена в таблице 3.

Таблица 3

Режим дозирования	Неделя 1+2	Неделя 2+3	Неделя 5	Поддерживающая доза (с 6 недели)*
Комбинированная терапия ламотриджином с препаратами вальпроевой кислоты (ингибитором глюкуронирования ламотриджина)				
Вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг/сутки (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (в 1-2 приема)	100 мг/сутки (в 1-2 приема) (максимальная суточная доза 200 мг)
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина				
Этот режим применяется с другими лекарственными препаратами, мало влияющими на глюкуронирование ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг/сутки (в 2 приема)	200 мг/сутки (в 2приема)	300 мг/сутки в течение 6-й недели терапии, при необходимости повышают дозу до 400 мг/сутки (в 2 приема) на 7-й неделе терапии
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты и без индукторов глюкуронирования ламотриджина				
Этот режим применяется без препаратов вальпроевой кислоты, но с: фенитоином,	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (в 1-2	100 мг/сутки (в 1-2	200 мг/сутки (100-400 мг/сутки) (в 1-2 приема)

карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ритонавиром		приема)	приема)	
У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты.				

*Целевая поддерживающая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

Рекомендуемая схема коррекции суточных доз ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством после отмены сопутствующих препаратов представлена в таблице 4. После достижения целевой поддерживающей стабилизирующей дозы ламотриджина другие лекарственные препараты могут быть отменены.

Таблица 4

Режим дозирования	Поддерживающая доза ламотриджина	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
После отмены препаратов вальпроевой кислоты (ингибиторов глюкуронирования ламотриджина)				
Увеличить поддерживающую дозу в 2 раза, но не более, чем на 100 мг в неделю.	100 мг/сутки	200 мг/сутки	200 мг/сутки в 2 приема	
	200 мг/сутки	300мг/сутки	400 мг/сутки	Сохраняют дозу 400 мг/сутки
После отмены препаратов, мало влияющих на глюкуронирование ламотриджина				
Этот режим применяется при отмене лекарственных препаратов, мало влияющих на глюкуронированиел амотриджина	Поддерживают целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			
После отмены индукторов глюкуронирования ламотриджина, в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
Этот режим применяется после отмены следующих	400 мг/сутки	400 мг/сутки	300 мг/сутки	200 мг/сутки

препаратов: фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ ритонавира	300 мг/сутки	300 мг/сутки	225 мг/сутки	150 мг/сутки
	200 мг/сутки	200 мг/сутки	150 мг/сутки	100 мг/сутки
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты.				

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

Отсутствует клинический опыт коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие *рекомендации по коррекции суточных доз ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством после присоединения к терапии других препаратов*, которые представлены в таблице 5.

Таблица 5

Режим дозирования	Поддерживающая доза ламотриджина	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
Присоединение препаратов вальпроевой кислоты (ингибиторов глюкуронирования ламотриджина), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
Этот режим применяется вне зависимости от другой сопутствующей терапии	200 мг/сутки	200 мг/сутки	Сохранить дозу 100 мг/сутки	
	300 мг/сутки	150мг/сутки	Сохранить дозу 150 мг/сутки	
	400 мг/сутки	200 мг/сутки	Сохранить дозу 200 мг/сутки	
Присоединение препаратов, мало влияющих на глюкуронирование ламотриджина				
Этот режим применяется при присоединении лекарственных препаратов, мало влияющих на глюкуронирование ламотриджина	Поддерживают целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки; диапазон доз 100-400 мг)			
Присоединение индукторов глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроевую кислоту, в зависимости от исходной дозы ламотриджина				

Этот режим применяется при присоединении следующих препаратов: фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ ритонавира	200 мг/сутки	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки
	150 мг/сутки	150 мг/сутки	225 мг/сутки	300 мг/сутки
	100 мг/сутки	100 мг/сутки	150 мг/сутки	200 мг/сутки
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, характер фармакокинетического взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестен, рекомендуется режим дозирования, как при приеме ламотриджина в комбинации с препаратами вальпроевой кислоты.				

Отмена ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством

Возможно, сразу отменять препарат Ламептил® у пациентов с биполярными расстройством, без постепенного снижения его дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Не рекомендуется назначать ламотриджин при биполярных расстройствах детям младше 18 лет из-за недостаточной информации о безопасности и эффективности.

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

1) Пациенты, уже ПРИНИМАЮЩИЕ гормональные контрацептивы.

Несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, специальные схемы коррекции доз ламотриджина не разрабатывались. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендациям в зависимости от того, назначается ли ламотриджин с вальпроевой кислотой (ингибитор глюкуронирования ламотриджина) или с индуктором глюкуронирования ламотриджина; или ламотриджин применяется без вальпроевой кислоты и индукторов глюкуронирования ламотриджина.

2) Пациенты, уже получающие поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ ПРИНИМАЮЩИЕ индукторы глюкуронирования ламотриджина.

В большинстве случаев может потребоваться повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При применении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50-100 мг/сутки каждую неделю в зависимости от индивидуальной клинической картины. Не рекомендуется превышать указанные дозы ламотриджина, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы ламотриджина.

3) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже ПРИНИМАЮЩИХ поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ ПРИНИМАЮЩИХ индукторов глюкуронирования ламотриджина.

В большинстве случаев может потребоваться снижение дозы ламотриджина в 2 раза. Рекомендуется постепенное снижение дозы ламотриджина на 50-100 мг/сутки каждую неделю (снижение не более 25% суточной дозы в неделю) в течение 3 недель в зависимости от индивидуального клинического эффекта.

Начало применения ламотриджина у пациентов, уже ПРИНИМАЮЩИХ гормональные контрацептивы

Повышать дозу следует после достижения обычной рекомендуемой дозы, указанной в таблицах.

Начало и прекращение применения гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и ПРИНИМАЮЩИХ индукторы глюкуронидации ламотриджина

Коррекция рекомендуемой поддерживающей дозы ламотриджина может не потребоваться.

Применение с атазанавиром/ритонавиром

Не требуется коррекции рекомендуемой схемы повышения дозы ламотриджина при добавлении ламотриджина к уже проводящемуся лечению с применением атазанавира/ритонавира.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронидации, может потребоваться увеличение дозы ламотриджина в случае добавления атазанавира/ритонавира, или снижение дозы ламотриджина в случае прекращения применения атазанавира/ритонавира. Концентрацию ламотриджина в плазме следует оценивать до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения атазанавира/ритонавира, с целью уточнения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Применение с лопинавиром/ритонавиром

Не требуется коррекции схемы рекомендуемого повышения дозы ламотриджина при присоединении ламотриджина к уже проводящемуся лечению с применением лопинавира/ритонавира.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронидации, может потребоваться увеличение дозы ламотриджина в случае добавления лопинавира/ритонавира, или снижение дозы ламотриджина в случае прекращения применения лопинавира/ритонавира. Концентрацию ламотриджина в плазме следует оценивать до и в течение 2 недель после начала или прекращения применения лопинавира/ритонавира для уточнения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Для пациентов старше 65 лет не требуется индивидуального подбора доз в пределах рекомендованного диапазона дозирования.

Нарушение функции печени

При нарушениях функции печени средней (класс В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой степени (класс С по шкале Чайлд-Пью) суточную дозу Ламептила следует уменьшить на 50% и 75%, соответственно. В случае если доза препарата менее 100 мг/сут, необходимо применять таблетки с меньшим содержанием ламотриджина или другие лекарственные формы.

Почечная недостаточность

При применении ламотриджина у пациентов с почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность. При лечении пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальная доза ламотриджина рассчитывается, исходя из индивидуальной схемы противоэпилептического лечения; при лечении пациентов с выраженной почечной недостаточностью требуется коррекция поддерживающих доз ламотриджина.

Побочные эффекты

По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные эффекты классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10000, <1/1000) и очень редко (<1/10000), включая отдельные сообщения. Побочные эффекты можно подразделить на 2 группы — характерные для эпилепсии и для биполярных расстройств, однако при оценке общего профиля безопасности применения препарата следует принимать во внимание обе группы.

Сообщалось о снижении минеральной плотности костей, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получающих длительное лечение ламотриджином. Механизм, в соответствии с которым ламотриджин влияет на костный метаболизм не известен.

Эпилепсия

Со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: кожные реакции (сыпь);

редко: синдром Стивенса-Джонсона;

очень редко: токсический эпидермальный некролиз.

В двойных слепых дополнительных клинических исследованиях с участием взрослых кожные высыпания развивались максимум у 10% пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. Кожные высыпания привели к отмене лечения ламотриджином у 2%

пациентов. Сыпь, обычно макулопапулёзная, как правило, появляется в течение первых восьми недель после начала лечения и проходит самостоятельно при отмене ламотриджина (см. раздел «Особые указания»).

Имеются сообщения о серьезных, потенциально угрожающих жизни кожных высыпаниях, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсическом эпидермальном некролизе (синдром Лайелла). Хотя у большинства пациентов наступает улучшение после отмены лечения ламотриджином, у некоторых пациентов наблюдается необратимое рубцевание, и сообщалось о единичных случаях вызванной этим состоянием смерти (см. раздел «Особые указания»).

Кожные высыпания также регистрировались как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными видами системных симптомов (см. Нарушения со стороны иммунной системы*).

Со стороны кровеносной и лимфатической систем

очень редко: нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз;

частота встречаемости неизвестна (невозможно подсчитать по имеющимся данным): лимфаденопатия.

Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть также связаны с синдромом гиперчувствительности (см. нарушения со стороны иммунной системы*).

Со стороны иммунной системы

очень редко: реакции гиперчувствительности* (сопровождающиеся такими симптомами, как лихорадочное состояние, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения и нарушение функции печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) и полиорганная недостаточность).

*Кожные высыпания также регистрировались как одна из составляющих синдрома гиперчувствительности, связанного с разными системными симптомами. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться даже при

отсутствии явной сыпи. В случае появления подобных признаков и симптомов пациента нужно немедленно осмотреть и отменить ламотриджин, если не удастся установить, что данные явления не связаны с его применением.

Со стороны опорно-двигательного аппарата

частота встречаемости неизвестна (или невозможно подсчитать по имеющимся данным): остеомаляция, остеопороз, перелом костей (особенно у пациентов длительно применяющих ламотриджин, при комбинации с другими ПЭП).

Со стороны нервной системы

очень часто: головная боль;

часто: сонливость и бессонница, головокружение, тремор, раздражительность, агрессивность, усталость;

нечасто: атаксия;

редко: нистагм (непроизвольные колебательные движения глаз высокой частоты);

очень редко: галлюцинации, спутанность сознания, тики (гиперкинезы).

При сочетанном применении ламотриджина и других ПЭП:

очень часто: головная боль, головокружение, сонливость, атаксия;

часто: тремор, бессонница, нистагм;

очень редко: экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз (быстрые, порывистые движения), двигательные расстройства, возбуждение, неусидчивость, при котором человек ощущает острую, болезненную необходимость двигаться и потому не может принять статическую позу на более-менее продолжительное время).

Есть сообщения о случаях, когда ламотриджин усиливал паркинсонизм у пациентов, болевших ранее болезнью Паркинсона. Также имеются отдельные сообщения об экстрапирамидных расстройствах и хореоатетозе у пациентов без этого заболевания.

Нарушения со стороны органов чувств

нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

При сочетанном применении ламотриджина и других ПЭП:

очень часто: диплопия, нечеткость зрения;

редко: конъюнктивит.

Со стороны пищеварительной системы

часто: тошнота, желудочно-кишечные расстройства (включая рвоту и диарею);

очень редко: повышение показателей функциональных печеночных проб, печеночная недостаточность.

Нарушение функции печени обычно появляется одновременно с реакциями гиперчувствительности, но сообщалось об отдельных случаях возникновения без явных признаков гиперчувствительности.

Со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей

очень редко: волчаночно - подобные реакции.

Биполярные расстройства

Для получения общего профиля безопасности ламотриджина нежелательные явления, указанные ниже, должны рассматриваться вместе с нежелательными явлениями, наблюдающимися при эпилепсии.

Со стороны нервной системы

очень часто: головная боль;

часто: возбуждение, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

очень часто: кожные реакции (сыпь);

редко: синдром Стивенса-Джонсона.

При оценке всех исследований применения ламотриджина при биполярном расстройстве (контролируемых и неконтролируемых), кожные высыпания развились у 12% пациентов, принимавших ламотриджин. В то время как в контролируемых исследованиях с участием пациентов с биполярным расстройством кожные высыпания развились у 8% пациентов, принимавших ламотриджин, и у 6% пациентов, принимавших плацебо.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной систем

часто: артралгия, боль в спине.

Со стороны пищеварительной системы

часто: сухость слизистой оболочки полости рта.

Передозировка

Симптомы: при приеме дозы, в 10-20 раз превышающей максимальную терапевтическую дозу: нистагм, атаксия, потеря сознания и кома. Могут также наблюдаться изменения ЭКГ (незначительное расширение QRS-комплекса и увеличение PR-интервала).

Лечение: целью лечения должно быть снижение абсорбции (активированный уголь). Необходима госпитализация. Дальнейшее лечение симптоматическое. Опыт применения гемодиализа в качестве лечения при данном состоянии отсутствует. У 6 добровольцев с выраженной почечной недостаточностью в течение 4-х часового гемодиализа было абсорбировано 20% ламотриджина.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Исследования проводились только с участием взрослых.

Уридиндифосфат (УДФ) глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина ингибировать или индуцировать окислительные ферменты печени. Поэтому, взаимодействия между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися системой ферментов цитохрома P450 маловероятно. Ламотриджин может стимулировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимые последствия. В таблице 6 представлены основные лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование ламотриджина.

Таблица 6.

Препараты, которые значительно ингибируют глюкуронирование ламотриджина	*Препараты, которые значительно индуцируют глюкуронирование ламотриджина*	*Препараты, которые не значительно ингибируют или индуцируют глюкуронирование ламотриджина*
Вальпроевая кислота	Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Примидон Рифампицин Лопинавир/Ритонавир Этинилэстрадиол/ Левоноргестрел (комбинация) Атазанавир/ритонавир	Окскарбазепин Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат Зонисамид Литий Бупропион Оланзапин Арипипразол

Взаимодействия с противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Вальпроевая кислота подавляет глюкуронизацию ламотриджина, снижая скорость его метаболизма, и удлиняет период полувыведения почти в 2 раза. ПЭП (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые стимулируют систему метаболизирующих ферментов печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. Имеются сообщения о возникновении головокружения, атаксии, диплопии, нечеткости зрения и тошноты у пациентов, принимающих карбамазепин в сочетании с ламотриждином (эти симптомы обычно исчезают при снижении дозы карбамазепина).

Имеются литературные данные о снижении концентрации ламотриджина в плазме при его применении в комбинации с *окскарбазепином*. Однако в перспективном исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев с применением доз ламотриджина, равных 200 мг, и окскарбазепина в дозе 1200

мг, не было выявлено никаких взаимодействий на метаболизм обоих препаратов. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должна применяться схема лечения для дополнительного лечения ламотриджином без вальпроата и без индукторов глюкуронидации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия ламотриджина и *габапентина, леветирацетама, прегабалина*. При одновременном применении ламотриджина и *топирамата,* на 15% увеличивается плазменная концентрация последнего.

Имеются сообщения об изменениях концентраций других ПЭП в плазме при одновременном применении с ламотриджином, однако в контролируемых исследованиях не было получено доказательств взаимодействия препаратов. Согласно данным исследований in vitro ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из их связи с белками.

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 одновременном применении.

Многократное применение *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 максимальную концентрацию ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно, что обычно не влечет клинической значимости. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет кинетики оланзапина.

Многократное применение 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.

В исследовании 18 взрослых пациентов с биполярными расстройствами получающих ламотриджин (100-400 мг/сут), при увеличении дозы *арипипразола* с 10 мг/сут до 30 мг/сут на протяжении 7 дней было выявлено снижение примерно на 10% AUC и максимальной концентрации ламотриджина без клинически значимых последствий.

В исследовании in vitro было показано, что 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.

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев применение *комбинированного перорального контрацептива* в таблетках в дозе 30 мкг этинилэстрадиола/150 мкг левоноргестрела приводил приблизительно к двукратному увеличению клиренса ламотриджина, что в среднем давало 52% и 39% снижение AUC и C_{max} ламотриджина, соответственно. Плазменные концентрации ламотриджина увеличивались в течение недели неактивного лечения (включая «неделю без таблеток»), с концентрациями перед введением дозы в конце недели неактивного лечения в среднем в два раза большими, чем во время сопутствующего лечения. Коррекции схемы рекомендуемого повышения дозы ламотриджина не требуется, но в большинстве случаев необходимо снижать или повышать поддерживающую дозу ламотриджина

при начале или прекращении применения гормональных контрацептивов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

Период равновесных концентраций ламотриджина 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 фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (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). Пациентам, получающим рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим дозирования ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при одновременном применении ламотриджина и лекарственных препаратов, стимулирующих глюкуронирование (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг) при применении в течение 9 дней снижали AUC и C_{max} ламотриджина в плазме (однократная доза, равная 100 мг) в среднем на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующую терапию атазанавиром/ритонавиром, следует применять соответствующие схемы лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Исследования in vitro показали, что ламотриджин (не его метаболит 2-N-глюкуронид), является более мощным ингибитором переносчика органических катионов 2, чем циметидин. Одновременное применение ламотриджина с лекарственными препаратами, экскретирующимися почками и являющимися *субстратами переносчика органических катионов 2 (например, метформин, габапентин иварениклин)* может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов. Клиническая значимость данного влияния не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов в комбинации с данными лекарственными препаратами.

Особые указания

Кожные высыпания

Имеются данные о развитии кожных высыпаний, которые обычно отмечались в течение первых 8 недель после начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев кожные высыпания были выражены незначительно и проходили самостоятельно, однако иногда отмечались серьезные случаи, требующие госпитализации пациента и отмены препарата (например, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона).

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 препарата.
- Одновременное применение с вальпроевой кислотой.

У пациентов с аллергическими реакциями или кожной сыпью в ответ на применение других СИОЗС необходимо соблюдать осторожность при применении ламотриджина, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) у пациентов с таким анамнезом при применении ламотриджина наблюдалась в три раза чаще, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

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

Сообщалось также, что кожная сыпь является частью «синдрома гиперчувствительности», связанного с неспецифическими симптомами системного ответа, а именно повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, отек лица, изменения показателей крови (например, нейтропения, лейкопения, анемия) и активности «печеночных» трансаминаз, и асептический менингит. Синдром может иметь проявления различной степени

тяжести, и иногда приводить к ДВС синдрому и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления повышенной чувствительности (например, повышение температуры тела, лимфаденопатия) могут быть даже без проявления сыпи.

Асептический менингит в большинстве случаев бывает обратим при отмене препарата, однако имеет тенденцию к быстрому возвращению симптомов при последующих применениях ламотриджина. Не следует повторно применять препарат Ламептил® у пациентов, которые прекратили прием препарата вследствие развития асептического менингита.

Клиническое ухудшение и риск суицида

У пациентов, принимавших ПЭП по нескольким терапевтическим показаниям, отмечалось появление суицидального мышления и поведения. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения ПЭП также показал небольшое увеличение риска возникновения суицидального мышления и поведения. Механизм увеличения данного риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска при применении ламотриджина.

Таким образом, пациентов следует регулярно проверять на наличие признаков суицидального мышления и поведения, и рекомендовано рассматривать целесообразность применения соответствующего 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 обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы возникли. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, которые испытывают клиническое ухудшение, особенно если эти симптомы характеризуются тяжестью, внезапными приступами и ранее не проявлялись.

Пациенты с биполярным расстройством 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 отслеживать 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.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

На фоне применения препарата Ламептил® рекомендуется с осторожностью начинать или прекращать принимать *гормональные контрацептивы*, поскольку может потребоваться коррекция дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»).

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

Одновременное применение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). 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, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм

фолатов при его длительном применении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, плазменной концентрации фолатов (при применении до 1 года) и эритроцитах (при применении до 5 лет).

Почечная недостаточность

В исследованиях при применении однократных доз ламотриджина с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, концентрации препарата в плазме существенно не изменялись.

Однако есть вероятность кумуляции метаболита глюкуронида; поэтому следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Нельзя применять препарат Ламептил® у пациентов, уже получающих какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации врача.

Развитие у детей

Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, а также когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей.

Меры предосторожности, связанные с эпилепсией

Как и при применении других ПЭП, резкая отмена ламотриджина может провоцировать рецидивирующие эпилептические припадки. Если не требуется резкая отмена по причине безопасности препарата (например, вследствие появления кожных высыпаний), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение двух недель.

Имеются литературные данные о том, что тяжелые судорожные припадки, в том числе эпилептические, могут приводить к рабдомиолизу, полиорганной недостаточности и к ДВС-синдрому, иногда со смертельным исходом. Подобные случаи возникали при применении ламотриджина.

Возможно клинически значимое увеличение частоты припадков вместо их уменьшения. У пациентов с эпилептическими припадками нескольких типов следует оценивать виды и частоту развития каждого типа припадков.

Миоклонические припадки могут усиливаться при применении ламотриджина.

Имеются данные о том, что ответная реакция при комбинации с индукторами ферментов меньше, чем при комбинации с неферментными индуцирующими ПЭП. Причина данного явления до настоящего момента неизвестна.

У детей при применении ламотриджина для лечения типичных малых эпилептических припадков, эффективность препарата может наблюдаться не у всех пациентов.

Меры предосторожности, связанные с биполярным расстройством

Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с сильным депрессивным расстройством и другими психиатрическими нарушениями.

Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и занятие другими видами деятельности, требующими концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций

В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Форма выпуска

Таблетки диспергируемые 100 мг и 200 мг, по 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПЭ/ПВдХ/алюминия, по 3, 6 или 10 блистеров в картонную пачку вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения

При температуре ниже 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2 года.

Не использовать препарат по истечении срока годности.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Сандоз ГмбХ ,

Биохемиштрассе 10, 6250, Кундль, Австрия.

Произведено Новартис (Бангладеш) Лимитед, Бангладеш

Претензии потребителей направлять в ЗАО «Сандоз»

123317, г. Москва.

Пресненская наб., д. 8, стр. 1

Тел. (495) 660-75-09

Факс (495) 660-75-10.

Руководитель отдела регистрации Мравинец Барбара