МИНЗДРАВ РОССИИ
П N014213/02- 070917
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ЛАМИКТАЛ® / LAMICTAL®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Ламиктал® / Lamictal®.

Международное непатентованное название: ламотриджин.

Лекарственная форма: таблетки жевательные/растворимые.

СОСТАВ

Компонент:	**Содержание (мг/табл.)**
	5 мг
Действующее вещество:	
Ламотриджин	5,0
Вспомогательные вещества:	
Кальция карбонат	72,0
Гипролоза	10,0
Алюминия-Магния силикат	5,0
Натрия Гликолат-крахмал, тип А	3,0
Повидон, К30	2,5
Сахарин-натрий	1,0
Ароматизатор черносмородиновый	1,0
Магния стеарат	1,0

ОПИСАНИЕ

Вытянутые, двояковыпуклые таблетки белого или почти белого цвета, с запахом черной смородины. На одной стороне нанесена надпись “GS CL2”, на другой стороне – “5”. Допускается наличие более темных небольших вкраплений.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Прочие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX09.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, при этом действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и характеризуется эффектом самопотенциирования. Ламотриджин подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата (нейромедиатор, играющий ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Предполагается, что эти эффекты вносят вклад в противосудорожные свойства ламотриджина.

В то же время механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает терапевтическое действие при биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.

Фармакодинамические эффекты

В исследованиях по оценке влияния препарата на центральную нервную систему результаты, полученные у здоровых добровольцев, принимавших ламотриджин в дозе 240 мг, не отличались от результатов в группе плацебо. В то же время в ходе раздельного приема 1000 мг фенитоина и 10 мг диазепама наблюдалось значительное ухудшение точной зрительно-моторной координации и движения глаз, увеличение качания тела и проявление субъективного седативного действия.

В другом исследовании однократный прием внутрь карбамазепина в дозе 600 мг значительно ухудшал точную зрительно-моторную координацию и движения глаз, вместе с тем увеличивал качание тела и частоту сердечных сокращений, в то время как после приема 150 мг и 300 мг ламотриджина результаты не отличались от применения плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев

Эффективность и безопасность комбинированной терапии парциальных припадков у пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев оценивали в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с прекращением применения изучаемого препарата. Лечение было начато у 177 пациентов с использованием режима титрования дозы аналогичного режиму для детей в возрасте от 2 до 12 лет. Уровни ламотриджина в сыворотке крови определяли в конце 2-й недели титрования, в дальнейшем дозу либо снижали, либо не повышали, если концентрация превышала значение 0,41 мкг/мл, что соответствовало ожидаемому уровню концентрации для взрослых в данной временной точке. Для некоторых пациентов к концу 2-й недели потребовалось снижение дозы до 90 %. 38 пациентов, ответивших

на лечение (уменьшение частоты приступов более чем на 40 %), были рандомизированы в группу плацебо или продолжения лечения ламотриджином. Доля лиц, у которых лечение оказалось неэффективным, составила 84 % (16 из 19 человек) в группе плацебо и 58 % (11 из 19 человек) в группе ламотриджина. Различие не являлось статистически значимым: 26,3 %, доверительный интервал (ДИ) 95 % 2,6−50,2 %, p = 0,07.

В общей сложности 256 пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев получали лечение ламотриджином в диапазоне доз от 1 до 15 мг/кг/сут на протяжении до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет являлся таким же, как и у детей старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое усиление припадков (≥ 50 %) регистрировалось чаще у детей в возрасте до 2 лет (26 %) по сравнению с детьми старшего возраста (14 %).

Клиническая эффективность и безопасность при синдроме Леннокса-Гасто

Отсутствуют данные о проведении монотерапии при припадках, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

Клиническая эффективность в отношении предупреждения расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Эффективность ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа оценивалась в двух исследованиях.

Исследование SCAB2003 представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное двойное маскированное исследование, контролируемое при помощи плацебо и препарата лития, по оценке применения фиксированных доз для долгосрочного предупреждения рецидивов депрессии и повторного развития симптомов депрессивного эпизода и/или мании у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, которые ранее или в момент исследования испытывали депрессивный эпизод. После стабилизации с помощью монотерапии или комбинированной терапии ламотриджином пациентов рандомизировали в одну из пяти групп лечения: ламотриджином (50, 200, 400 мг/сут), препаратом лития (уровень в сыворотке крови от 0,8 до 1,1 ммоль/л) или плацебо с максимальной продолжительностью лечения 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой являлось «время до вмешательства по поводу расстройства настроения (TIME)», где под вмешательствами подразумевали применение дополнительной фармакотерапии или электросудорожной терапии (ECT). Дизайн исследования SCAB2006 сходен с дизайном исследования SCAB2003, но отличался от исследования SCAB2003 оценкой изменяемой дозы ламотриджина (от 100 до 400 мг/сут), а также включением пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, у которых недавно или в момент исследования наблюдался эпизод

мании. Результаты представлены в Таблице 1.

Таблица 1. Обобщенные результаты исследований по изучению эффективности ламотриджина в отношении предупреждения расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа

«Доля» пациентов без признаков заболевания к 76 неделе						
	Исследование SCAB2003 Биполярное аффективное расстройство I типа			**Исследование SCAB2006 Биполярное аффективное расстройство I типа**		
Критерий включения	**Депрессивный эпизод**			**Маниакальный эпизод**		
	Ламотриджин	**Препарат лития**	**Плацебо**	**Ламотриджин**	**Препарат лития**	**Плацебо**
Без вмешательства	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Значение *p*, логарифмический ранговый критерий	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без признаков депрессии	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Значение *p*, логарифмический ранговый критерий	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без признаков мании	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Значение *p*, логарифмический ранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

В результате дополнительного анализа времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода в группе пациентов, принимающих ламотриджин, время до возникновения эпизода депрессии было значительно больше, чем в группе пациентов, принимающих плацебо. Различия в группах лечения по отношению ко времени возникновения эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода являлись статистически незначимыми.

Эффективность ламотриджина в комбинации с препаратами, стабилизирующими настроение, недостаточно изучена.

Применение у детей (в возрасте 10–12 лет) и у подростков (в возрасте 13–17 лет)

Проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование с отменой препарата в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность лекарственной формы ламотриджина с немедленным высвобождением в качестве вспомогательной поддерживающей терапии для задержки наступления эпизодов расстройств настроения у детей и подростков (в возрасте 10–17 лет) мужского и

женского пола с диагнозом биполярного аффективного расстройства I типа, которые достигли стадии ремиссии или улучшения состояния после эпизода биполярного аффективного расстройства на фоне лечения ламотриджином в комбинации с нейролептиком или другими препаратами, стабилизирующими настроение. По результатам анализа первичной эффективности (время до развития эпизода биполярного аффективного расстройства – TOBE) статистическая значимость не была достигнута (p = 0,0717), таким образом, эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты анализа безопасности выявили увеличение количества сообщений о суицидальном поведении у пациентов, получавших лечение ламотриджином: 5 % (4 пациента) в группе ламотриджина по сравнению с 0 в группе плацебо.

Изучение влияния ламотриджина на сердечную проводимость

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оценивали эффект многократного применения ламотриджина (в дозах до 400 мг/сутки) на сердечную проводимость, определяемую при помощи ЭКГ в 12 отведениях. Отсутствовало клинически значимое влияние ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, практически не подвергаясь метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после приема ламотриджина внутрь. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень всасывания остается неизменной. Наблюдаются значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако с редкими колебаниями концентраций у каждого отдельного человека.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 55 %. Очень маловероятно, что высвобождение препарата из белков плазмы крови может приводить к развитию токсического эффекта.

Объем распределения составляет 0,92−1,22 л/кг.

Метаболизм

Установлено, что уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы) участвуют в метаболизме ламотриджина. Ламотриджин незначительно увеличивает

собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако отсутствуют данные, подтверждающие, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов (ПЭП), и предполагается, что взаимодействие между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома Р450, маловероятно.

Выведение

Кажущийся плазменный клиренс у здоровых людей составляет приблизительно 30 мл/мин. Клиренс ламотриджина, главным образом, является метаболическим с последующим выведением глюкуронид-конъюгатов с мочой. Менее 10 % препарата выводится почками в неизмененном виде, только около 2 % производных ламотриджина выводится через кишечник. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Кажущийся период полувыведения из плазмы крови у здоровых добровольцев составляет примерно 33 часа (диапазон от 14 до 103 часов). В исследованиях с участием пациентов с синдромом Жильбера средний кажущийся клиренс препарата был снижен на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы значений для общей популяции.

На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты.

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

Линейность

Фармакокинетика ламотриджина является линейной при применении в дозах до 450 мг наивысшей исследованной дозы при однократном применении.

Особые группы пациентов

Дети

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; наиболее высокие значения выявлены у детей в возрасте до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых, среднее значение составляет приблизительно 7 ч при одновременном применении с фермент-индуцирующими препаратами, такими как карбамазепин и фенитоин, и значения параметра увеличиваются в среднем до 45−50 ч при совместном применении только с вальпроатом.

Грудные дети в возрасте от 2 до 26 месяцев

У 143 детей в возрасте от 2 до 26 месяцев с массой тела от 3 до 16 кг клиренс уменьшался

по сравнению с детьми старшего возраста с той же массой тела, принимающих внутрь такие же дозы в расчете на кг массы тела, как и дети старше 2 лет. У грудных детей в возрасте до 26 месяцев средний период полувыведения составлял 23 часа при применении в комбинации с лекарственными препаратами, индуцирующими ферменты, 136 часов при сопутствующем применении с вальпроатом и 38 часов у пациентов, получавших лечение без индукторов/ингибиторов ферментов. В группе пациентов детского возраста от 2 до 26 месяцев клиренс при приеме препарата внутрь характеризовался высокой межиндивидуальной вариабельностью (47 %). Предполагаемые уровни в сыворотке крови у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев в целом находились в том же диапазоне, что и у более старших детей, хотя увеличение значения C_{max}, вероятно, может наблюдаться у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

Пациенты пожилого возраста

Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с эпилепсией молодого и пожилого возраста, включенных в одни и те же исследования, не показали клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина. После приема однократных доз ламотриджина наблюдали снижение кажущегося клиренса на 12 % с 35 мл/мин в возрасте 20 лет до 31 мл/мин в возрасте 70 лет. После 48 недель терапии снижение составило 10 % с 41 до 37 мл/мин между группами молодых пациентов и пациентов пожилого возраста. Кроме того, фармакокинетику ламотриджина изучали у 12 здоровых добровольцев пожилого возраста после однократного приема ламотриджина в дозе 150 мг. Средний клиренс у лиц пожилого возраста (0,39 мл/мин/кг) находится в диапазоне значений среднего уровня клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), установленного в 9 исследованиях с участием лиц молодого и среднего возраста после однократного приема в дозах от 30 до 450 мг.

Пациенты с нарушением функции почек

Каждый из 12 добровольцев с хронической почечной недостаточностью и 6 лиц, находящихся на гемодиализе, получили однократную дозу ламотриджина 100 мг. Среднее значение клиренса составило 0,42 мл/мин/кг (хроническая почечная недостаточность), 0,33 мл/мин/кг (между сеансами 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 крови составил 42,9 часов (хроническая почечная недостаточность), 57,4 часа (между сеансами гемодиализа) и 13,0 часов (во время гемодиализа) по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем около 20 % (диапазон составляет от 5,6 до 35,1) количества ламотриджина, находящегося в организме, было выведено в течение 4-х часового сеанса гемодиализа. Для пациентов данной популяции начальная доза ламотриджина

должна быть основана на том, какие препараты применяются совместно. Снижение поддерживающей дозы может быть эффективным для пациентов со значительным нарушением функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Проведено фармакокинетическое исследование по оценке однократного применения ламотриджина с участием 24 пациентов с различной степенью нарушения функции печени и 12 здоровых добровольцев в качестве контроля. Медиана кажущегося клиренса ламотриджина составляла 0,31, 0,24 или 0,10 мл/мин/кг у пациентов со стадиями печеночной недостаточности A, B или C (по шкале Чайлд-Пью) соответственно по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых лиц группы контроля. Как правило, начальная доза, доза в период титрования и поддерживающая доза должны быть уменьшены у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Эпилепсия

Дети от 2 до 12 лет

Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии.

После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием препарата Ламиктал® продолжен в режиме монотерапии.

Монотерапия типичных абсансов.

Взрослые и дети (старше 12 лет)

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

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые (18 лет и старше)

Предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у пациентов с биполярным аффективным расстройством.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому другому компоненту препарата.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Риск, связанный с ПЭП в целом

Женщинам, способным к деторождению, необходимо проконсультироваться со специалистами.

В случае если женщина планирует беременность, противоэпилептическая терапия должна быть пересмотрена. Женщинам, которым проводится лечение эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения противоэпилептической терапии, так как это может привести к возобновлению припадков, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. Терапия несколькими ПЭП может быть связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от применяемых ПЭП, поэтому по возможности следует применять монотерапию.

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Беременность

Большое количество данных по беременным женщинам (более 8 700 женщин), получавших монотерапию препаратом Ламиктал® в первом триместре беременности, не подтверждают общего увеличения риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, включая расщелины верхней губы и неба. В исследованиях на животных выявлено токсическое влияние на внутриутробное развитие.

Если терапия препаратом Ламиктал® считается необходимой во время беременности, рекомендуется применять минимально возможную терапевтическую дозу.

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому теоретически может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровня фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты во время планирования беременности и на ранних стадиях беременности.

Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Зарегистрированы сообщения о снижении уровня ламотриджина в плазме крови во время беременности с возможным риском потери контроля припадков. После родов уровень ламотриджина может быстро увеличиваться с

риском развития нежелательных реакций, зависящих от дозы. Поэтому уровень ламотриджина в сыворотке крови следует контролировать перед, во время и после беременности, а также сразу после родов. При необходимости следует провести подбор дозы для поддержания уровня ламотриджина в сыворотке крови на том же уровне, что и до беременности, или подобрать дозу в зависимости от клинического ответа. Кроме того, после родов следует контролировать нежелательные реакции, связанные с дозой.

Период грудного вскармливания

Сообщалось, что ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общий уровень ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от уровня ламотриджина, зарегистрированного у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови может достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. В ограниченной группе детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию препарата, нежелательные реакции не зарегистрированы.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и потенциальный риск развития нежелательных реакций у ребенка.

Если женщина, принимающая препарат Ламиктал®, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Фертильность

Исследования на животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Для приема внутрь.

Ламиктал®, таблетки жевательные/растворимые можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (по крайней мере, в таком, чтобы таблетка была покрыта целиком) или проглатывать целиком с небольшим количеством воды.

Возобновление применения препарата

В случае возобновления применения препарата Ламиктал® врач должен оценить необходимость повышения до поддерживающей дозы препарата пациентам, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и отклонение от рекомендуемого режима повышения дозы сопровождается риском развития тяжелой формы сыпи. Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу препарата до поддерживающей. Если время

после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения, то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

Терапию препаратом Ламиктал® не следует возобновлять у пациентов, прекращение лечения у которых было связано с появлением сыпи, кроме случаев, когда потенциальная польза от такой терапии очевидно превышает возможные риски.

Эпилепсия

Монотерапия эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 2)

Начальная доза препарата Ламиктал® при монотерапии составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза препарата Ламиктал® 500 мг/сут.

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

Начальная доза препарата Ламиктал® при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу препарата следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 2)

У пациентов, которые уже получают вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем — по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25–50 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического

эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина в сочетании или без других ПЭП (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламиктал® составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем — 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель.

Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200–400 мг/сут в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться назначение препарата Ламиктал® в дозе 700 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем — 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал® при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет

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 (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия с вальпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг (назначаемая по 25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 25–50 мг каждые 1–2 недели

				для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия без вальпроатов	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема)	200–400 мг (в 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламиктал® и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

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

У пациентов, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,15 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем — 0,3 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

У пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель,

в дальнейшем — 1,2 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 5–15 мг/кг/сут в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламиктал® составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем — 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Возможно, что пациентам в возрасте от 2 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламиктал® и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

Для обеспечения надлежащей поддерживающей терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении.

Таблица 3. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал® при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 2 до 12 лет (суточная доза в мг/кг/сут)

Режим дозирования	**Неделя 1–2**	**Неделя 3–4**	**Поддерживающая доза**
Монотерапия типичных абсансов	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия с вальпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/кг (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг (1 раз в сутки)	Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения

				поддерживающей дозы 1–5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов	Этот режим дозирования должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	0,6 мг/кг (в 2 приема)	1,2 мг/кг (в 2 приема)	Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 5–15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
	Этот режим должен использоваться с препаратами, которые значительно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 2,5–5 мг, то можно назначить препарат Ламиктал® в дозировке 5 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, препарат Ламиктал® назначать не следует. Необходимо принимать во внимание, что препарат Ламиктал® в доступной дозировке 5 мг не обеспечивает точное дозирование ламотриджина в соответствии с рекомендациями в начале терапии у детей с массой тела менее 17 кг.				

Дети младше 2 лет

Данные по безопасности и эффективности ламотриджина в качестве комбинированной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет ограничены. Данные о применении у детей в возрасте младше 1 месяца отсутствуют. Поэтому препарат Ламиктал® не рекомендуется принимать детям младше 2 лет. Тем не менее, в случае клинической необходимости может быть принято решение о назначении препарата.

Общие рекомендации по режиму дозирования при лечении эпилепсии

При отмене сопутствующих ПЭП или добавлении на фоне приема ламотриджина ПЭП или других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина.

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые в возрасте 18 лет и старше

Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения доз.

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение дозы препарата Ламиктал® в течение 6 недель до поддерживающей стабилизирующей дозы (Таблица 4), после чего при наличии показаний можно отменять другие психотропные препараты и/или ПЭП (Таблица 5).

Таблица 4. Рекомендуемый режим повышения дозы препарата Ламиктал® для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	**Недели 1–2**	**Недели 3–4**	**Неделя 5**	**Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)***
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная суточная доза 200 мг
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат.	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе

Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.				терапии (в 2 приема в сутки)
в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	200 мг (от 100 мг до 400 мг) (в 1 или 2 приема в сутки)
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

* Целевая стабилизирующая доза может изменяться в зависимости от клинического эффекта.

а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами

Начальная доза препарата Ламиктал® у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, такие как вальпроаты, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5 неделе. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта.

б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина

Начальная доза препарата Ламиктал® у пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и НЕ принимающих вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5 неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6 неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут (в 2 приема) и назначается, начиная с 7 недели лечения.

в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

Начальная доза препарата Ламиктал® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или в 2 приема) в течение 2 недель. На 5 неделе дозу следует увеличить до 100 мг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг.

После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (Таблица 5).

Таблица 5. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза препарата Ламиктал® для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th>Неделя 1</th><th>Неделя 2</th><th>Неделя 3 и далее*</th></tr>
<tr><td>а) После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатов</td><td>Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая уровня увеличения на 100 мг/нед.
То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут.</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы.
Этот режим должен быть использован</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>
</table>

при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.			
в) После отмены других психотропных препаратов у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронизации ламотриджина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).		
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется сохранить текущую дозу ламотриджина и проводить подбор дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.			

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

а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами

После отмены вальпроатов целевую стабилизирующую дозу препарата Ламиктал® следует удвоить и поддерживать на этом уровне.

б) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с 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

Дозу препарата Ламиктал® следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации.

в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

В период отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламиктал®, достигнутая в процессе режима повышения дозы.

Коррекция суточной дозы препарата Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз препарата Ламиктал® после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по оценке взаимодействия препаратов могут быть предложены следующие рекомендации (Таблица 6).

Таблица 6. Коррекция суточных доз препарата Ламиктал® у взрослых (старше 18 лет) с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Режим дозирования	**Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)**	**Неделя 1**	**Неделя 2**	**Неделя 3 и далее**
а) Добавление ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроатов) в зависимости от исходной дозы ламотриджина	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сут.	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сут.	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сут.	
б) Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации 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) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).			
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Отмена терапии препаратом Ламиктал® у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Во время проведения клинических исследований резкая отмена препарата Ламиктал® не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций

по сравнению с плацебо.

Таким образом, пациентам можно отменять препарат Ламиктал® без постепенного снижения его дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Препарат Ламиктал® не показан для лечения биполярного аффективного расстройства у детей и подростков младше 18 лет.

Безопасность и эффективность применения ламотриджина при биполярном аффективном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались. Таким образом, рекомендации по дозированию предложить невозможно.

Общие рекомендации по дозированию препарата Ламиктал® у особых групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Применение препарата Ламиктал® пациентами, уже получающими гормональные контрацептивы:

несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, отсутствует необходимость в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы препарата Ламиктал® в связи с приемом только гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли препарат Ламиктал® к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина; или препарат Ламиктал® применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1 для применения при эпилепсии и Таблицу 3 для применения при биполярном аффективном расстройстве).

б) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина:

в большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50–100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать данные значения, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы препарата Ламиктал®.

в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина:

в большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламиктал®, но не более чем на

50 %. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата Ламиктал® на 50–100 мг каждую неделю (скорость снижения не должна превышать 25 % от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель, если клиническое состояние пациента не требует иного.

Применение атазанавира/ритонавира

Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром/ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме снижалась, коррекции режима дозирования препарата Ламиктал® при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламиктал® должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторами глюкуронизации ламотриджина), либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствии вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы препарата Ламиктал® и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира — понизить.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не требуется проводить коррекцию режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у взрослых лиц в возрасте до 65 лет.

Нарушение функции печени

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

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью препарат Ламиктал® следует назначать с осторожностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы препарата Ламиктал® следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. Для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Нежелательные реакции, связанные с применением препарата по поводу эпилепсии и биполярного аффективного расстройства, основаны на доступных данных контролируемых клинических исследований и другом клиническом опыте. Категории частоты сформированы на основании результатов контролируемых клинических исследований (монотерапия эпилепсии (отмечена †) и биполярное аффективное расстройство (отмечено §)). Если категории частоты отличаются в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного аффективного расстройства, указан более редкий вариант частоты. Однако в случае отсутствия данных контролируемых клинических исследований категории частоты были сформированы на основании другого клинического опыта.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000), *неизвестно* (не может быть оценена на основании доступных данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гематологические нарушения[1], включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз.

Неизвестно: лимфаденопатия[1].

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: синдром гиперчувствительности[2] (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения, нарушения со стороны печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, полиорганная недостаточность).

Нарушения психики

Часто: агрессия, раздражительность.

Очень редко: спутанность сознания, галлюцинации, тики.

Неизвестно: ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль[§].

Часто: сонливость[†§], головокружение[†§], тремор[†], бессонница[†], ажитация[§].

Нечасто: атаксия[†].

Редко: нистагм[†], асептический менингит.

Очень редко: нарушение равновесия, двигательные расстройства, ухудшение течения болезни Паркинсона[3], экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз[†], повышение частоты припадков.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия†, нечеткое зрение†.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота†, рвота†, диарея†, сухость во рту§.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: печеночная недостаточность, нарушение функции печени[4], повышение показателей функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь[5†§].

Нечасто: алопеция.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона§.

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: артралгия§.

Очень редко: волчаночно-подобные реакции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Часто: утомляемость†, боль§, боль в спине§.

Описание отдельных нежелательных реакций

[1] Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связанными и не связанными с синдромом гиперчувствительности (см. Нарушения со стороны иммунной системы).

[2] Также получены сообщения о случаях сыпи, развивающейся в рамках синдрома гиперчувствительности, в сочетании с различными системными симптомами, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, гематологические нарушения и нарушения со стороны печени. Синдром характеризуется широким спектром клинической тяжести и в редких случаях может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться даже при отсутствии выраженной сыпи. При наличии таких признаков и симптомов пациента следует немедленно обследовать и прекратить применение препарата Ламиктал®, если невозможно установить альтернативную этиологию.

[3] Перечисленные реакции представляют данные других источников клинической практики. Получены сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, а также зарегистрированы отдельные сообщения об экстрапирамидных расстройствах и хореоатетозе у пациентов, не имеющих данного фонового заболевания.

[4] Нарушение функции печени обычно развивается в связи с реакциями гиперчувствительности, но были получены отдельные сообщения о случаях без явных признаков гиперчувствительности.

[5] В клинических исследованиях с участием взрослых кожная сыпь встречалась у 8–12 % пациентов, получавших ламотриджин, и у 5–6 % пациентов, получавших плацебо. Кожная сыпь приводила к отмене лечения ламотриджином у 2 % пациентов. Сыпь, обычно макулопапулезного характера, как правило, появляется в течение восьми недель после начала лечения и разрешается после прекращения применения препарата Ламиктал®.

Зарегистрированы серьезные случаи сыпи, потенциально представляющей угрозу для жизни, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Несмотря на то, что в большинстве случаев реакции разрешались после отмены ламотриджина, у некоторых пациентов остались необратимые шрамы и в редких случаях реакции приводили к летальному исходу.

Общий риск появления сыпи тесно связан со следующими факторами:

- высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендуемой схемы повышения дозы при терапии ламотриджином;
- сопутствующее применение вальпроата.

Также получены сообщения о сыпи, развивающейся в рамках синдрома гиперчувствительности, в сочетании с различными системными симптомами (см. Нарушения со стороны иммунной системы).

Получены сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах при длительной терапии пациентов ламотриджином. Механизм, посредством которого ламотриджин влияет на костный метаболизм, не определен.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

Сообщалось об однократном приеме доз ламотриджина, превышающих максимальные терапевтические в 10–20 раз, включая случаи летального исхода. Передозировка проявилась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, припадки эпилепсии и кому. При передозировке у пациентов также наблюдалось расширение комплекса QRS (задержка внутрижелудочковой проводимости).

Расширение комплекса QRS длительностью более 100 мсек может быть связана с более выраженной токсичностью.

Лечение

В случае передозировки пациента необходимо госпитализировать и провести соответствующую поддерживающую терапию. По показаниям следует провести лечение, направленное на уменьшение всасывания (активированный уголь). Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться согласно клиническим показаниям. Опыт применения гемодиализа при лечении передозировки отсутствует. У шести добровольцев с почечной недостаточностью 20 % ламотриджина было выведено из организма во время 4-часового сеанса гемодиализа.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Кожная сыпь

Имеются сообщения о нежелательных кожных реакциях, которые возникали обычно в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Данные реакции включали такие потенциально опасные для жизни поражения кожи, как синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN), а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), известную как синдром гиперчувствительности (HSS).

Тяжелые кожные высыпания у взрослых пациентов, включенных в исследование и принимавших ламотриджин в соответствии с существующими рекомендациями, развивались с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000).

По данным клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством частота тяжелых кожных высыпаний составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

По имеющимся данным, полученным из ряда исследований, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей с 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 течение первых 8 недель терапии.

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

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина;

- сопутствующим применением вальпроатов.

Осторожность также необходима при лечении пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других ПЭП, поскольку частота развития незначительной сыпи у пациентов с таким анамнезом наблюдалась в три раза чаще при применении ламотриджина, чем у пациентов, не отягощенных таким анамнезом. Все пациенты (взрослые и дети), у которых развилась сыпь, должны быть сразу осмотрены, прием препарата Ламиктал® должен быть немедленно прекращен, за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с лечением ламотриджином. Не рекомендуется возобновлять прием препарата Ламиктал® в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием сыпи, если только ожидаемая польза очевидно не превышает риск. В случае развития у пациента SJS, TEN или DRESS при применении ламотриджина лечение ламотриджином никогда не следует возобновлять. Сообщалось, что сыпь может являться частью синдрома гиперчувствительности, связанного с проявлением различных системных симптомов, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, гематологические нарушения, нарушения функции печени и асептический менингит. Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если отсутствуют явные проявления сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина симптомов, препарат Ламиктал® должен быть отменен.

Развитие асептического менингита являлось обратимым при отмене препарата в большинстве случаев и возобновлялось в ряде случаев при повторном его применении. Повторное применение приводило к быстрому возвращению симптомов, которые часто были более тяжелыми. Препарат Ламиктал® не назначают повторно пациентам, у которых прекращение лечения было связано с асептическим менингитом, связанным с предыдущим лечением ламотриджином.

Усиление клинических проявлений и суицидальный риск

Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП показал незначительное увеличение риска проявления суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышения риска при применении ламотриджина.

Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков суицидальных мыслей и поведения, должно быть предусмотрено соответствующее лечение. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении суицидальных мыслей и суицидального поведения.

У пациентов с биполярным аффективным расстройством могут усугубиться симптомы депрессии и/или проявиться признаки суицидальных мыслей/поведения вне зависимости от применения лекарственных препаратов для лечения биполярного аффективного расстройства, включая Ламиктал®. Поэтому за пациентами, принимающими Ламиктал® для лечения биполярного аффективного расстройства, следует тщательно наблюдать с целью выявления усиления клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и суицидальных мыслей/поведения, особенно в начале курса лечения или во время изменения дозы. У некоторых пациентов, например, имеющих в анамнезе суицидальное поведение или мысли, взрослых пациентов молодого возраста и пациентов с выраженным суицидальным мышлением до начала лечения, риск появления суицидальных мыслей или попыток суицида может быть более высоким, и за ними необходимо тщательно наблюдать во время лечения.

Следует рассмотреть возможность изменения режима терапии, включая возможность прекращения применения препарата, у пациентов с усилением клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидального мышления/поведения, особенно если эти симптомы носят тяжелый характер, внезапно появились или не являлись частью симптомов, присутствовавших у пациента ранее.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Применение комбинированного препарата этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина. Снижение уровня ламотриджина связано с потерей контроля над припадками. После титрации дозы для достижения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев необходимо повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При прекращении приема гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться вдвое. Увеличение уровня ламотриджина может сопровождаться развитием нежелательных реакций, зависящих от дозы. Следует наблюдать пациентов с целью выявления таких реакций.

У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю, свободную

от приема препарата (т.е. недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение уровня ламотриджина. Изменения уровня ламотриджина такого порядка могут быть связаны с возникновением нежелательных реакций. Поэтому в качестве препаратов первого выбора следует рассмотреть возможность приема противозачаточных средств, которые не включают неделю без применения контрацептива (например, непрерывные гормональные контрацептивы или негормональные методы).

Взаимодействие между другими пероральными контрацептивами или гормональной заместительной терапией и ламотриджином не изучалось, однако данные препараты могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

В исследовании по оценке взаимодействия с участием 16 здоровых добровольцев показано, что совместное применение ламотриджина и гормонального контрацептива (комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям уровня ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых пациентов, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Поэтому такие пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях менструального цикла, например, о межменструальных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин характеризуется незначительным ингибирующим влиянием в отношении редуктазы дигидрофолиевой кислоты, поэтому существует вероятность влияния на метаболизм фолатов при длительной терапии. Однако ламотриджин не вызывал существенные изменения уровня гемоглобина, среднего объема эритроцитов, уровня фолатов в эритроцитах или сыворотке крови при длительности применения до 1 года и не снижал уровень фолатов в эритроцитах при длительности применения до 5 лет.

Почечная недостаточность

В исследованиях с однократным применением ламотриджина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не выявлено значительного изменения уровня ламотриджина в плазме крови. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Нельзя назначать препарат Ламиктал® пациентам, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача.

Развитие детей

Данные о влиянии ламотриджина на рост, половое и когнитивное созревание, эмоциональное и поведенческое развитие детей отсутствуют.

Меры предосторожности при эпилепсии

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

В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, мультиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания иногда с летальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотриджином.

Вместо уменьшения может наблюдаться клинически значимое увеличение частоты развития припадков. У пациентов, страдающих более чем одним типом припадков, наблюдающуюся пользу в виде контроля одного типа припадков следует соотносить с любым отмеченным ухудшением припадков другого типа.

При применении ламотриджина могут усиливаться миоклонические припадки.

Существующие данные позволяют предположить, что ответ на лечение ламотриджином в комбинации с индукторами ферментов менее выражен, чем при комбинации с ПЭП, не индуцирующими ферменты печени. Причина этого явления остается неясной.

У детей, принимающих ламотриджин для лечения типичных абсансов, эффективность препарата может сохраняться не у всех пациентов.

Меры предосторожности при биполярном аффективном расстройстве

Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами сопровождается увеличением риска развития суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с депрессивным расстройством тяжелой степени и другими психическими нарушениями.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

УДФ-глюкуронилтрансферазы являются ферментами, метаболизирующими ламотриджин.

Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных ферментов печени, метаболизирующих лекарственные препараты, и взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома Р450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и маловероятно, что имеет клинически значимые последствия.

Таблица 7. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

Препараты, оказывающие значительное ингибирующее действие на глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, оказывающие значительное индуцирующее действие на глюкуронизацию ламотриджина	Препараты, не оказывающие значительного ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина
Вальпроевая кислота	Карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал, рифампицин, лопинавир/ритонавир, атазанавир/ритонавир*, комбинированный препарат этинилэстрадол/левоноргестрел**	Препараты лития, бупропион, оланзапин, окскарбазепин, фелбамат, габапентин, леветирацетам, прегабалин, топирамат, зонисамид, арипипразол

* Указания по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и дозы».

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

Взаимодействия с ПЭП

Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза.

Определенные ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют ферменты печени, метаболизирующие препарат, индуцируют глюкуронизацию ламотриджина и ускоряют его метаболизм. Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти нежелательные явления обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но результат снижения доз не изучался.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев при применении ламотриджина в дозе

200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, и ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина.

В исследовании у здоровых добровольцев совместное применение фелбамата (1200 мг 2 раза в сутки) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

На основании ретроспективного анализа уровня препарата в плазме крови у пациентов, принимавших ламотриджин с габапентином и без него, выявлено, что габапентин не приводит к изменению кажущегося клиренса ламотриджина.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались путем оценки сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти данные показывают, что ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама, а леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина.

Совместное применение прегабалина (200 мг 3 раза в сутки) не оказывало влияния на равновесные концентрации ламотриджина в плазме крови. Фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином отсутствуют.

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

В ходе исследования пациентов с эпилепсией совместное применение зонисамида (200–400 мг/сут) с ламотриджином (150–500 мг/сут) в течение 35 дней не оказывало значительного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

Несмотря на то, что ранее сообщалось об изменении концентрации в плазме крови других ПЭП, контролируемые исследования не показали, что ламотриджин влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих ПЭП. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из участков связывания с белками.

Взаимодействие с другими психотропными препаратами

Фармакокинетика лития при приеме безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) у 20 здоровых добровольцев не менялась при совместном применении ламотриджина в дозе 100 мг/сут.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 участников и вызывал только незначительное увеличение AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время») ламотриджина глюкуронида.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и

C_{max} ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно. Эффект такой величины, как правило, не является клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Многократный прием ламотриджина внутрь (400 мг/сут) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев.

При этом отмечалась сонливость:

- у 12 из 14 добровольцев при совместном применении рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина;
- у 1 из 20 добровольцев при приеме одного рисперидона;
- ни у одного добровольца при приеме одного ламотриджина.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (не менее 100 мг/сут), дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжали лечение с приемом препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10 % C_{max} и AUC ламотриджина. Не ожидается, что влияние такой величины будет иметь клиническое последствие.

В экспериментах по ингибированию *in vitro* было показано, что при совместной инкубации амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам оказывали минимальное влияние на образование основного метаболита ламотриджин-2-N-глюкуронида. Данные по изучению метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволили сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований *in vitro* также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина.

Взаимодействия с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев отмечено, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела в одной таблетке, вызывал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52 % и 39 % соответственно. В течение недели, свободной от приема

препарата (т.е. при недельном перерыве в приеме контрацептива), наблюдалось постепенное повышение концентрации ламотриджина в сыворотке крови, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в среднем примерно в 2 раза выше, чем в период совместного приема.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев показано, что в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола — компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось умеренное повышение клиренса компонента перорального контрацептива — левоноргестрела (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела в среднем на 19 % и 12 % соответственно. Измерение сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило некоторое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение сывороточного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормонального подтверждения овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменений сывороточных уровней ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/сут) не изучалось, и исследования с другими гормональными препаратами не проводились.

Взаимодействия с другими препаратами

В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев выявлено, что рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. Пациентам, одновременно принимающим рифампицин, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

В исследовании у здоровых добровольцев при применении лопинавира и ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50 % концентрации ламотриджина в плазме крови, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. Пациентам, одновременно принимающим лопинавир и ритонавир, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

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

Результаты исследований *in vitro* по оценке влияния ламотриджина на катионные переносчики органических субстратов показали, что именно ламотриджин, а не его метаболит 2(N)-глюкуронид, является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов со значением IC_{50}, равным 53,8 мкМ.

Влияние на лабораторные показатели

Ламотриджин, как сообщалось, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, что может привести к ложноположительным результатам, в частности при выявлении фенциклидина. Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ

Так как эффект всех противоэпилептических средств характеризуется индивидуальной вариабельностью, то пациенты, принимающие препарат Ламиктал® для лечения эпилепсии, должны проконсультироваться со своим врачом о специфических сложностях при вождении автомобиля.

Исследования по оценке влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и работы с механизмами не проводились. В двух исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что влияние ламотриджина на точную зрительно-моторную координацию, движения глаз, качание тела, а также субъективное седативное действие препарата не отличалось от плацебо. В клинических исследованиях ламотриджина зарегистрированы сообщения о нежелательных реакциях неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем приступить к управлению автомобилем или механизмами, пациенты должны оценить влияние препарата Ламиктал® на свое состояние.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки жевательные/растворимые 5 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре ниже 30 °С в сухом, защищенном от света месте.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

«ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз СА» / GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Польша, г. Познань, 60-322, ул. Грюнвальдска, 189 / ul. Grunwaldzka, 189, 60-322, Poznan, Poland

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ДЕРЖАТЕЛЯ ИЛИ ВЛАДЕЛЬЦА РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Гащенко М.В.