МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001094- 070417
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
ЛАМОТРИКС®

Регистрационный номер:

Торговое наименование: ЛАМОТРИКС®

Международное непатентованное наименование: ламотриджин

Химическое наименование: 6 – (2, 3 – дихлорфенил) – 1, 2, 4 – триазин – 3, 5 –диамин.

Лекарственная форма: таблетки.

Состав

Каждая таблетка содержит:

Активное вещество: Ламотриджин	25 мг	50 мг	100 мг	200 мг
Вспомогательные вещества: Лактозы моногидрат	24,7 мг	49,4 мг	98,8 мг	197,6 мг
Целлюлоза микрокристаллическая	24,7 мг	49,4 мг	98,8 мг	197,6 мг
Карбоксиметилкрахмал натрия	2,5 мг	5,0 мг	10,0 мг	20,0 мг
Краситель железа оксид желтый Е 172	200 мкг	400 мкг	800 мкг	1,6 мг
Повидон	2,5 мг	5,0 мг	10,0 мг	20,0 мг
Магния стеарат	400 мкг	800 мкг	1,6 мг	3,2 мг

Описание

Таблетки 25 мг – круглые, плоские таблетки бледно-желтого цвета с фаской, гравировкой «МС» с одной стороны.

Таблетки 50 мг, 100 мг и 200 мг – круглые, плоские таблетки бледно-желтого цвета с фаской и риской.

Фармакотерапевтическая группа: Противоэпилептическое средство.

Код АТХ: N03AX09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствует о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, при этом действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и характеризуется эффектом самопотенциирования. Он 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 блокаторном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника. Максимальная концентрация ($ТС_{max}$) в плазме достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Наблюдаются значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента.

Распределение

Ламотриджин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 55 %. Маловероятно, что высвобождение препарата из связи с белками может приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет – 0,92-1,22 л/кг.

Метаболизм

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармококинетику других противоэпилептических препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450, возможно взаимодействие.

Выведение

У здоровых взрослых людей клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39±14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками.

Менее 10 % препарата выводится через почки в неизмененном виде, около 2 % через кишечник.

Клиренс и период полувыведения ($T_{1/2}$) не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 до 35 часов. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают одновременно принимаемые лекарственные препараты.

Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 часов при одновременном применении с препаратами-индукторами глюкуронирования (карбамазепин и фенитоин) и повышается, в среднем, до 70 часов при одновременном применении с вальпроатами.

Особые группы пациентов

Дети

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 часам при одновременном применении с препаратами, индуцирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45 – 50 часов при одновременном применении с вальпроатами.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

При нарушении функции почек начальная доза ламотриджина рассчитывается в соответствии со стандартной схемой назначения противоэпилептического препарата. Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50 % у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) и на 75 % у пациентов с тяжелой печеной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и

поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Клиническая эффективность у пациентов с биполярным аффективным расстройством

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

Продолжительность ремиссии более выражена для депрессии.

Показания к применению

- В качестве монотерапии или дополнительной терапии при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто).
- в качестве дополнительной терапии при лечении эпилепсии у детей от 3-х до 12 лет (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто). После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием ламотриджина продолжен в качестве монотерапии.
- Монотерапия типичных абсансов.
- В качестве монотерапии или дополнительной терапии при лечении биполярного аффективного расстройства у взрослых.

Противопоказания

- гиперчувствительность к ламотриджину или вспомогательным веществам,
- детский возраст до 3-х лет,
- дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция

С осторожностью

При нарушении функции печени и почек.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность

Фертильность

Исследования по изучению репродуктивной функции животных не выявили влияния на фертильность при применении ламотриджина.

Беременность

Общие риски, связанные с приемом противоэпилептических препаратов (ПЭП)

Женщинам, способным к деторождению, необходимо проконсультироваться со специалистами.

В случае, если женщина планирует беременность, необходимость в лечении ПЭП должна быть пересмотрена. У женщин, 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. У потомства матерей, получавших ПЭП, риск врожденных пороков развития увеличивается в 2-3 раза по сравнению с ожидаемой заболеваемостью населения в целом, составляющей около 3 %. Наиболее часто регистрируемыми пороками являются заячья губа, пороки сердца и сосудов, дефекты развития нервной трубки. Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в этой связи по возможности, следует применять монотерапию.

Риски, связанные с приемом препаратов ламотриджина

Ламотриджин оказывает легкое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому, теоритически, 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.

Данных по применению препарата ЛАМОТРИКС® при комбинированной терапии недостаточно, чтобы оценить, связан ли риск возникновения пороков развития с другими препаратами, применяемыми в комбинации с ламотриджином.

Так же как и другие препараты, ЛАМОТРИКС® должен назначаться при беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в крови при беременности. Назначение препарата

ЛАМОТРИКС® беременным должно быть обеспечено соответствующей состоянию тактикой ведения пациентов.

Период грудного вскармливания

Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общая концентрация ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от концентрации ламотриджина, зарегистрированной у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и потенциальный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая препарат ЛАМОТРИКС®, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо контролировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Способ применения и дозы

Таблетки препарата ЛАМОТРИКС® принимают внутрь, не разжевывая, запивая небольшим количеством воды. Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при назначении детям или пациентам с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток более низкой дозировки, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки в более низкой дозировке.

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

У детей младше 3х лет применение твердых лекарственных форм, которые не предусматривают возможности предварительного растворения, не разрешается!

Эпилепсия

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

1-2 неделя	**3-4 неделя**	**Поддерживающие дозы препарата**
Монотерапия		
25 мг 1 раз/сут	50 мг 1 раз/сут	100-200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели. Некоторым пациентам требуется доза 500 мг/сут.
Комбинированная терапия с препаратами вальпроевой кислоты		
25 мг через сутки	25 мг 1 раз/сут	100-200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 25-50 мг каждые 1-2 недели.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами		

глюкуронирования ламотриджина		
50 мг 1 раз/сут	100 мг/сут (в 2 приема)	200-400 мг/сут (в 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 100 мг каждые 1-2 недели. Некоторым пациентам требуется доза 700 мг/сут.
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты и без индукторов глюкуронирования ламотриджина		
25 мг 1 раз/сут	50 мг 1 раз/сут	100-200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели.

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

1-2 неделя	**3-4 неделя**	**Поддерживающие дозы препарата**
Монотерапия типичных абсансов		
0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	1-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы
Комбинированная терапия с препаратами вальпроевой кислоты		
0,15 мг/кг 1 раз/сут	0,3 мг/кг 1 раз/сут	1-5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 0,3 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза 200 мг/сут
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина		
0,6 мг/кг/сут (в 2 приема)	1,2 мг/кг/сут (в 2 приема)	5-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 1,2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза 400 мг/сут
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты и без индукторами глюкуронирования ламотриджина		
0,3 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	1-10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема). Повышение дозы не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза 200 мг/сут

Если рассчитанная поддерживающая доза у детей составляет менее 25 мг/сут, ЛАМОТРИКС® назначать не следует. Для достижения оптимального терапевтического эффекта необходимо систематически контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении.

Биполярное аффективное расстройство у взрослых

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

Таблица 3. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы при биполярном аффективном расстройстве у взрослых

1-2 неделя	**3-4 неделя**	**5 неделя**	**Целевая стабилизирующая доза (с 6 недели)**
Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты и без индукторов глюкуронирования ламотриджина			
25 мг (1 раз в сут)	50 мг/сут (в 1-2 приема)	100 мг/сут (в 1-2 приема)	200 мг/сут. Максимальная суточная доза 400 мг (в 1-2 приема)
Комбинированная терапия с препаратами вальпроевой кислоты			
25 мг (через день)	25 мг (1 раз в сут)	50 мг/сут (в 1-2 приема)	100 мг/сут (в 1-2 приема). Максимальная суточная доза 200 мг
Комбинированная терапия без препаратов вальпроевой кислоты, но с индукторами глюкуронирования ламотриджина (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир)			
50 мг (1 раз в сутки)	100 мг/сут (в 2 приема)	200 мг/сут (в 2 приема)	300 мг/сут на 6 неделе терапии. Поддерживающая доза 400 мг/сут (в 2 приема) с 7 недели терапии

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая суточная доза для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих препаратов

Текущая стабилизирующая суточная доза ламотриджина (до отмены)	**1 неделя (после отмены)**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
После отмены препаратов вальпроевой кислоты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
100 мг/сут	200 мг/сут	Сохраняет дозу 200 мг/сут (в 2 приема)	
200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут	Сохраняет дозу 400 мг/сут
После отмены индукторов глюкуронирования ламотриджина, в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
400 мг/сут	400 мг/сут	300 мг/сут	200 мг/сут
300 мг/сут	300 мг/сут	225 мг/сут	150 мг/сут
200 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут
После отмены лекарственных препаратов мало влияющих на глюкуронирование ламотриджина			
Поддерживают целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут в 2 приема, диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			

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

Текущая стабилизирующая суточная доза ламотриджина	**1 неделя**	**2 неделя**	**3 неделя и далее**
Присоединение препаратов вальпроевой кислоты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
200 мг/сут	100 мг/сут	Сохранить дозу 100 мг/сут	
300 мг/сут	150 мг/сут	Сохранить дозу 150 мг/сут	
400 мг/сут	200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сут	
Присоединение индукторов глюкуронирования ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроевую кислоту, в зависимости от исходной дозы ламотриджина			
200 мг/сут	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут
150 мг/сут	150 мг/сут	225 мг/сут	300 мг/сут
100 мг/сут	100 мг/сут	150 мг/сут	200 мг/сут
Присоединение лекарственных препаратов, мало влияющих на глюкуронирование ламотриджина			
Поддерживают целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			

Отменять ЛАМОТРИКС® можно сразу, без постепенного снижения дозы.

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) У пациенток, уже принимающих пероральные гормональные контрацептивы, в связи с повышением клиренса ламотриджина необходимо учитывать возможное повышение концентрации ламотриджина в период недельного перерыва при приеме таких контрацептивов. Поэтому следует рассмотреть возможность применения контрацептивных препаратов непрерывного действия или других негормональных методов контрацепции.

б) У пациенток, уже принимающих препарат ЛАМОТРИКС® и не получающих индукторы глюкуронирования ламотриджина, рекомендуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина на 50-100 мг/сут еженедельно, но не более чем в 2 раза (в зависимости от индивидуального клинического эффекта). У женщин, принимающих пероральные гормональные контрацептивы, включающие одну неделю перерыва или прием неактивного препарата, контроль уровня сывороточного ламотриджина должен проводиться в период с 15 по 21 день менструального цикла.

Также следует рассмотреть возможность применения контрацептивных препаратов непрерывного действия или других негормональных методов контрацепции.

в) *При прекращении приема гормональных контрацептивов* пациентками, уже получающими поддерживающие дозы ламотриджина и не получающими индукторы глюкуронирования ламотриджина, возможно, потребуется постепенное снижение поддерживающей дозы ламотриджина (на 50-100 мг/сут еженедельно), но не более чем в 2 раза в зависимости от индивидуального клинического эффекта.

Применение атазанавира в комбинации с ритонавиром

При совместном применении ламотрикса, атазанавира и ритонавира коррекции режима дозирования препарата ЛАМОТРИКС® не требуется. У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронирования ламотриджина, при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром дозу ламотриджина, возможно, потребуется повысить, а при отмене атазанавира в комбинации с ритонавиром – снизить.

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Коррекции режима дозирования не требуется.

Нарушения функции печени

У пациентов с умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (класс С по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны быть скорректированы с учетом клинического эффекта.

Нарушение функции почек

У пациентов с почечной недостаточностью ламотриджин следует применять с осторожностью. У пациентов с тяжелой почечной недостаточностью, возможно, потребуется снижение поддерживающей дозы.

Побочное действие

Нежелательные реакции при применении препарата ЛАМОТРИКС® у пациентов с эпилепсией или биполярным аффективным расстройством, выявленные при применении ламотриджина в ходе клинических исследований и пострегистрационных наблюдений, выделены в отдельные разделы, специфичные показаниям к применению, и представлены ниже.

Классификация частоты нежелательных явлений по MedDRA: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); редко (≥1/10000 до <1/1000); очень редко (<1/10000).

Эпилепсия

Нарушения со стороны кожных покровов: *очень часто* – кожные высыпания; *редко* – злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), алопеция; *очень редко* – токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: *очень редко* – нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз, лимфаденопатия.

Нарушения со стороны иммунной системы: *очень редко* – синдром гиперчувствительности (включая кожную сыпь, лихорадку, лимфоденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром), полиорганные нарушения).

Нарушения психики: *часто* – агрессивность, раздражительность; *очень редко* – тики, галлюцинации, спутанность сознания, ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: *часто* – головная боль, головокружение, сонливость или бессонница, раздражительность, нистагм, тремор; *редко* – атаксия, агрессивность; *очень редко* – тики, галлюцинации, спутанность сознания, ажитация, неустойчивость, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты судорожных припадков.

Нарушения со стороны органа зрения: *очень часто* – диплопия, *часто* – нечеткость зрения, *редко* – конъюнктивит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* – тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: *очень часто* – повышение активности «печеночных» ферментов, нарушение функции печени, печеночная недостаточность.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: *часто* – утомляемость; *очень редко* – волчаночноподобный синдром, артралгия.

Биполярное аффективное расстройство

Нарушения со стороны кожных покровов: *очень часто* – кожные высыпания; *редко* – злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса-Джонсона), алопеция.

Нарушения психики: *очень редко* – ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы: *очень часто* – головная боль; *часто* – головокружение, сонливость или бессонница, раздражительность, нистагм, тремор; *редко* – атаксия, агрессивность, асептический менингит; *очень редко* – ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни

Паркинсона, экстрапирамидальные расстройства, хореоатетоз.

Нарушения со стороны органа зрения: *очень часто* – диплопия; *часто* – нечеткость зрения; *редко* – конъюнктивит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: *часто* – тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата: *часто* – артралгия.

Общие расстройства и нарушения в месте введения: *часто* – боли, боль в спине.

Сыпь, в основном макуло-папулезного характера, обычно появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата. Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелой, потенциально опасной для жизни кожной сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). По данным клинических исследований кожная сыпь возникает у 10% взрослых пациентов, у 2% пациентов сыть послужила причиной отмены препарата.

Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых больных оставались необратимые рубцы, и в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом препарата. Повышение риска развития сыпи в значительной степени связано с высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемых темпов наращивания доз, а также с увеличением периода полувыведения ламотриджина при совместном его приеме с вальпроевой кислотой. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

Также сыпь может являться одним из признаков развития синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфоденопатию, отек лица и нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром гиперчувствительности протекает с различной степенью клинической тяжести и в редких случаях может приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (лихорадка, лимфоаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При появлении подобных симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин следует отменить.

Гематологические нарушения могут быть связаны или не связаны с гиперчувствительностью и другими факторами.

Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с реакциями гиперчувствительности, но в единичных случаях отмечались и при отсутствии явных

признаков гиперчувствительности.

Имеются сообщения о том, что препарат ЛАМОТРИКС® может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона и в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореоатетоз у пациентов без предшествующих нарушений.

Если у Вас появились любые из указанных побочных эффектов, или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в настоящей инструкции, **сообщите об этом врачу.**

Передозировка

Симптомы

При приеме доз, превышающие в 10 - 20 раз максимальные терапевтические, были зарегистрированы случаи с летальным исходом. Передозировка проявлялась симптомами, включавшими нистагм, атаксию. Нарушение сознания, эпилептический припадок и кому. При передозировке у пациентов также наблюдается расширение интервала QRS (удлинение времени внутрижелудочковой проводимости).

Лечение

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

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Лекарственное взаимодействие изучалось только у взрослых пациентов.

Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но данный эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.Основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин, является УДФ-глюкуронилтрансфераза.

Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимое изменение активности микросомальных ферментов печени. Поэтому взаимодействие ламотриджина с препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома Р450, маловероятно. Влияние других препаратов на глюкуронирование ламотриджина представлено в таблице:

Мощные ингибиторы глюкуронирования ламотриджина	Мощные индукторы глюкуронирования ламотриджина	Препараты, незначительно влияющие на глюкуронированиеламотриджина
Вальпроевая кислота	Карбамазепин, фенитоин, примидон, фенобарбитал,	Окскарбазепин, фелбамат, габапентин, леветирацетам,

	рифампицин, лопинавир / ритонавир, атазанавир / ритонавир, комбинированный препарат этинилэстрадиол / левоноргестрел*	прегабалин, топирамат, зонизамид, препараты лития, бупропион, оланзапин

*Влияние других пероральных гормональных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось. Предполагается, что эти препараты могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотриджина.

Взаимодействие с противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Вальпроаты, снижают скорость метаболизма ламотриджина и удлиняют период его полувыведения почти в 2 раза - до 70 часов у взрослых и до 45-55 часов у детей.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатами, необходимо применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При совместном приеме ламотриджина и препаратов, индуцирующих глюкуронирование (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон), метаболизм ламотриджина ускоряется. У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатами, необходимо применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС (тошноты, головокружения, атаксии, нечеткости зрения, диплопии) у пациентов, начавших принимать карбамазепин ин на фоне приема ламотриджина. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект отмечали при назначении окскарбамазепина на фоне приема ламотриджина.

В проспективном исследовании при совместном приеме ламотриджина и в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг было показано, что эти препараты не влияют на метаболиз друг друга. Поэтому при совместном назначении ламотриджина и окскарбазепина у пациентов должен применяться режим дозирования как при комбинированной терапии ламотриджина без вальпроата и без индукторов глюкуронизации (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались при оценке сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебоконтролируемых клинических исследований. Полученные данные указывают на отсутствие влияния ламотриджина и леветирацетама на фармакокинетику друг друга.

При одновременном применении ламотриджина и габапентина видимый клиренс ламотриджина не меняется.

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотриджина, т.к. прегабалин и ламотриджин не влияют на фармакокинетику друг друга.

Совместное применение топирамата и ламотриджина увеличивает концентрацию в плазме топирамата на 15 %, но не влияет на концентрацию ламотриджина.

У пациентов с эпилепсией прием зонизамида (в дозе 200-400 мг в сутки) совместно с ламотриджином (в дозе 150-500 мг сутки) в течение 35 дней не вызывает изменения фармакокинетических параметров ламотриджина.

Контролируемые исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации в плазме крови других противоэпилептических средств. Исследования in vitro показали, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты из связи с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими психотропными препаратами

Ламотриджин в дозе 100 мг/день не нарушает фармакокинетику безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) при совместном приеме.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение площади под кривой концентрации (AUC) ламотриджина глюкуронида.

Оланзапин в дозе 15 мг снижает AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно, что клинически незначимо. Ламотриджин в дозе 200 мг не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Многократный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг. Сонливость при совместном применении ламотриджина и рисперидона возникает у 12 пациентов из 14, при приеме только рисперидона – у 1 пациента из 20. У пациентов, принимающих только ламотриджин, сонливость не отмечалась.

В исследовании у взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством, получавших ламотриджин в дозе 100 мг/сут и более, увеличивали дозы арипипразола с 10 мг/сут до конечного значения - 30 мг/сут в течение 7-дневного периода. Затем продолжали лечение с применением препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение Cmax и AUC ламотриджина примерно на 10 %, что может считаться клинически незначительным.

Исследования in vitro показали, что инкубация ламотриджина с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное ингибирующее влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-

глюкуронида. Это позволяет предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон также не оказывают влияния на метаболизм ламотриджина.

Изучение метаболизма буфурола микросомальными ферментами печени, показало, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, элиминирующих преимущественно изоферментами CYP2D6.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

В большинстве случаев при начале или прекращении приема гормональных контрацептивов требуется повышение или снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Исследования показали, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызывает в среднем двукратное повышение клиренса ламотриджина (после перорального приема), что ведет к снижению его AUC и C_{max} на 52% и 39%, соответственно. В течение последующей недели после отмены комбинированных пероральных контрацептивов наблюдается повышение концентрации ламотриджина в плазме. При этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед приемом следующей дозы, в среднем в 2 раза выше, чем в период активной терапии. Ламотриджин в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику *этинилэстрадиола*. Возможно небольшое повышение клиренса левоноргестрела, что может привести к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела на 19 % и 12 % соответственно.

Измерение сывороточных фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола выявило небольшое снижение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменного прогестерона не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменение плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние доз ламотриджина выше 300 мг/сут не изучалось и исследований взаимодействия с другими гормональными препаратами не проводилось.

Взаимодействие с другими препаратами

Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его период полувыведения вследствие индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронирование. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

При применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение концентрации ламотриджина в плазме примерно на 50%, возможно, вследствие индукции глюкуронирования. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лопинавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) приводит к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, которым назначена такая комбинация, также должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Результаты исследований in vitro показали, что именно ламотриджин, а не его метаболит 2-N-глюкуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов OCT2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотриджин является более мощным ингибитором OCT2 in vitro, чем циметидин, при этом величина ингибирующей концентрации (IC_{50}) варьирует от 53,8 нмоль/л до 186 нмоль/л, соответственно. Совместное применение ламотриджина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, которые являются субстратами OCT2 (например, метформин, габапентин, вареникли́н) может привести к увеличению концентрации этих препаратов в плазме. Клиническая значимость этого взаимодействия четко не определена, поэтому рекомендуется соблюдать осторожность при одновременном применении этих препаратов.

Особые указания

Кожная сыпь

Имеются данные о развитии нежелательных кожных реакций, которые обычно отмечались в течение первых 8 недель после начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев кожные высыпания выражены незначительно и проходят самостоятельно, но иногда отмечались серьезные случаи, требующие госпитализации пациента и отмены приема препарата ламотриджина (например, синдром Стивенса-Джонсона и синдром Лайелла).

Тяжелые кожные реакции у взрослых больных эпилепсией, принимающих ламотриджин в рекомендованных дозах, развиваются с частотой примерно 1 на 500. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У больных с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний составляет примерно 1 на 1000 больных.

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

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому необходимо следить за возможными реакциями в виде сыпи и лихорадки в течение первых 8 недель терапии у детей. Риск возникновения сыпи в значительной степени связан с высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемых темпов увеличения доз, а также с увеличением периода полувыведения ламотриджина при совместном его приеме с вальпроевой кислотой.

Осторожность необходима при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь при приеме других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи у пациентов с таким анамнезом в 3 раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При наличии сыпи следует немедленно осмотреть пациента и отменить прием препарата (кроме случаев, когда достоверно известно, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата ЛАМОТРИКС®).

Сыпь также рассматривается как признак развития синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени, и асептический менингит.

Асептический менингит

У детей и взрослых пациентов, принимающих ламотриджин, повышается риск развития асептического менингита. В случае развития симптомов и признаков менингита следует немедленно обратиться к врачу. При исключении других факторов развития этого заболевания препарат следует отменить и начать соответствующее лечение.

Пациентам, прекратившим прием препарата ЛАМОТРИКС® в связи с асептическим менингитом, не следует возобновлять применение ламотриджина после исчезновения симптомов, так как возможно возобновление симптомов менингита при повторном назначении препарата ЛАМОТРИКС®.

Клиническое ухудшение и риск суицида

У пациентов с эпилепсией могут наблюдаться симптомы депрессии и/или биполярного расстройства, что может сопровождаться появлением суицидальных мыслей. У пациентов с биполярным расстройством наблюдается хотя бы одна суицидальная попытка в 25-50% случаев. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения.

Механизм развития суицидальных мыслей и суицидального поведения у пациентов, принимающих противоэпилептические препараты (ПЭП) по различным терапевтическим

показаниям, неизвестен и доступные данные не исключают возможность повышения риска суицида при применении ламотриджина.

Пациенты, принимающие препарат ЛАМОТРИКС®, и лица, осуществляющие уход за ними, должны быть проинформированы о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния, включая появление новых симптомов и/или появление суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе, и при появлении таких симптомов немедленно обратиться за медицинской помощью.

При этом следует оценить ситуацию и внести изменения в режим дозирования или отменить препарат.

Гормональные комбинированные контрацептивные препараты этинилэстрадиол / левоноргестрел

Поскольку комбинированные препараты этинилэстрадиол/левоноргестрел (в дозе 30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышают клиренс ламотриджина, для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо повышение поддерживающих доз препарата ЛАМОТРИКС®, но не более чем в 2 раза. У женщин, прекративших прием индукторов глюкуронирования ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы по схеме с недельным перерывом в приеме контрацептива или приемом неактивного препарата, в этот период может наблюдаться постепенное танзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено сильнее, если очередное увеличение дозы ламотриджина будет проводиться непосредственно перед приемом или в период приема неактивного препарата.

Медицинские работники, назначающие препарат ЛАМОТРИКС®, должны обладать клиническими навыками ведения пациенток, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, т.к. это может потребовать коррекции дозы ламотриджина.

Совместное назначение ламотриджина и комбинированных препаратов этинилэстрадиола/левоноргестрела приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ) и лютеинизирующего гормона (ЛГ). Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно, однако нельзя исключить снижение эффективности контрацептивов. Пациентки, принимающие препарат ЛАМОТРИКС® и комбинированные контрацептивные препараты этинилэстрадиола / левоноргестрела, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу о внезапных кровотечениях и других изменениях менструального цикла.

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

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность влияния препарата ЛАМОТРИКС® на метаболизм фолатов при длительной терапии. Исследования показали, что ламотриджин не вызывает существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов, эритроцитов сыворотки при длительности приема препарата до 1 года и не снижает концентрацию фолатов в эритроцитах при приеме препарата длительностью до 5 лет.

Влияние ламтриджина на катионный переносчик органических субстратов

Ламотриджин ингибирует канальцевую секрецию посредством влияния на катионный переносчик белков. Это может привести к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных препаратов, которые выводятся главным образом через почки. Совместное назначение ламотриджина и субстратов с узким терапевтическим диапазоном (дофетилид) не рекомендуется.

Почечная недостаточность

Однократный прием препарата ЛАМОТРИКС® не выявил значительных изменений концентрации ламотриджина у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью. Но поскольку возможно накопление глюкуронидного метаболита ламотриджина, следует соблюдать осторожность при назначении препарата таким пациентам.

Другие препараты, содержащие ламотриджин

Принимать какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин, совместно с препаратом ЛАМОТРИКС® можно только по назначению врача!

Эпилепсия

При резкой отмене ламотриджина, как и других ПЭП, возможно усиление проявлений эпилепсии, поэтому отменять следует постепенно, в течение 2 недель (кроме случаев, требующих немедленной отмены препарата - при появлении кожных высыпаний). Имеются сообщения, что тяжелые эпилептические припадки, включая эпилептический статус, могут приводить к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений, ДВС-синдрома, иногда с летальным исходом. Подобные состояния отмечались и на фоне терапии ламотриджином.

Биполярное аффективное расстройство

У пациентов с биполярным аффективным расстройством могут отмечаться клиническое ухудшение и/или усугубление суицидальных мыслей и суицидального поведения на фоне приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин. У пациентов, принимающих ламотриджин для лечения биполярного расстройства, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и риск суицида, особенно в начале курса лечения или в момент изменения дозы.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами
Поскольку при применении препарата ЛАМОТРИКС® возможно появление нежелательных реакций неврологического характера (головокружение, диплопия) В период лечения необходимо соблюдать осторожность при вождении автотранспорта и занятии другими видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

Влияние на лабораторные показатели
Ламотриджин влияет на результаты некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещённых препаратов, которые могут привести к ложноположительным реультатам, особенно при выявлении фенциклина (диссоциативный анестетик). Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

Форма выпуска

Таблетки по 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги.

По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Срок годности

3 года. Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

«Медокеми Лтд»,

Кипр, 3505, Лимассол, п/я 51409

Производитель

«Медокеми Лтд»

Кипр, 3505, Лимассол, ул. Константинополеос 1-10

Телефон: 8-10-357-25-867-600, Факс: 8-10-357-25-560-863

Организация, принимающая претензии потребителей

Представительство «Медокеми Лтд» в России

105120, г. Москва, Андроньевская площадь, дом 6, стр.2

Телефон: (495) 678-81-25, 647-25-32. Факс: (495) 647-25-35.

E-mail: info@md-srv.com

Глава Представительства
«Медокеми Лтд» в России Я. Музурис