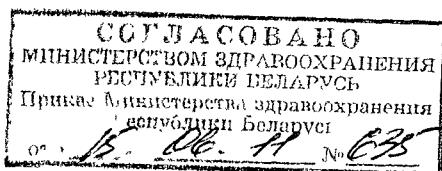


для пациента

ЛАМОТРИКС
(LAMOTRIX)
Инструкция

по применению препарата



Торговое название препарата: Ламотрикс (Lamotrix).

Международное название препарата: Ламотриджин (Lamotrigine).

Состав:

Каждая таблетка содержит *активное вещество* – ламотриджин 25 мг, 50 мг и 100 мг соответственно и *вспомогательные вещества* – лактозы моногидрат, целлюлозу микрокристаллическую (E460), натрия крахмалгликолят, оксид железа желтый (E172), повидон (E1201), магния стеарат (E572).

Описание:

Таблетки 25 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с печатью МС, диаметром около 6 мм.

Таблетки 50 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с разделительной риской, диаметром около 8 мм.

Таблетки 100 мг: Светло-коричневые с желтоватым оттенком круглые гладкие таблетки с разделительной риской, диаметром около 9,5 мм.

Фармакотерапевтическая группа

Противоэпилептические препараты. Код АТС: N03AX09.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Противоэпилептический препарат. Активный ингредиент Ламотрикса – ламотриджин блокирует потенциалзависимые натриевые каналы пресинаптических мембран нейронов и блокирует избыточный выброс глутаминовой кислоты (аминокислоты, которая играет ключевую роль в развитии эпилептических припадков).

Фармакокинетика

После приема внутрь ламотриджин быстро и полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. Стах. достигается примерно через 2,5 часа. Связывание ламотриджина с белками плазмы составляет около 55%, Vd составляет 0,92 – 1,22 л/кг. Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму с образованием глюкуронидов. Ламотриджин может в некоторой степени усиливать свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. У взрослых клиренс ламотриджина составляет 39 ± 14 мл/мин. Период полувыведения из плазмы зависит от сопутствующих медикаментов. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся с мочой. Менее 10% препарата выделяется с мочой в неизмененном виде, около 2% выделяется с фекалиями. Период полувыведения ламотриджина у здоровых добровольцев составляет в среднем 24-35 часов.

Клиренс ламотриджина, рассчитанный по массе тела, выше *у детей*, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей $T_{1/2}$ ламотриджина обычно меньше, чем у взрослых.

Не наблюдалось клинически значимых различий клиренса ламотриджина у молодых и *пожилых пациентов*.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью, между сеансами гемодиализа и находящихся на гемодиализе средние значения клиренса ламотриджина составляют соответственно 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). Средний $T_{1/2}$ ламотриджина составляет соответственно 42.9 ч, 57.4 ч и 13 ч. В течение 4-часового сеанса гемодиализа из организма выводится около 20% ламотриджина. Таким образом, при нарушении функции почек начальная доза ламотриджина вычисляется в соответствии со стандартной схемой назначения противоэпилептического препарата. При терминальной стадии почечной недостаточности при применении однократной дозы Ламотрикса концентрация ламотриджина в плазме крови существенно не менялась, при этом возможно накопление метаболита глукуронида.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени (классы А, В и С по шкале Чайлд-Пью) средние показатели клиренса ламотриджина составляют соответственно 0.31, 0.24 и 0.1 мл/мин/кг.

Показания к применению

Эпилепсия

Взрослые и дети (старше 12 лет) – эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса - Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.

Дети от 2-х до 12 лет – эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, 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 ламотриджина продолжен в виде монотерапии. Монотерапия типичных малых эпилептических припадков.

Биполярные расстройства

Предупреждение эпизодов эмоциональных нарушений (депрессии, мании, гипомании, смешанных состояний) у взрослых пациентов (18 лет и старше) с биполярными нарушениями.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотриджину или какому-либо компоненту препарата.

Способ применения и дозы

Эпилепсия

Монотерапия

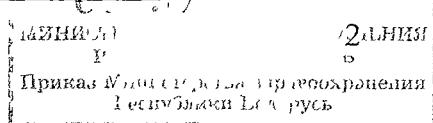
Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет (таблица 1)

Начальная доза Ламотрикса составляет 25 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, затем назначают в дозе 50 мг/сутки на протяжении следующих 2 недель, в дальнейшем дозу повышают на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100–200 мг/сутки в 1–2 приема. Некоторым пациентам может понадобиться повышение дозы до 500 мг в сутки.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет (таблица 2)

Начальная доза Ламотрикса для лечения типичных малых эпилептических припадков составляет 0,3 мг/кг массы тела/сутки в 1 или 2 приема в сутки в течение 2 недель, затем принимают 0,6 мг/кг массы тела/сутки в 1 или 2 приема в сутки в течение последующих 2 недель. В дальнейшем дозу повышают на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза равна 1–15 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Для некоторых пациентов – более высокая доза. В связи с риском развития сыпи не следует превышать начальную дозу и ускорять темп ее повышения.

При комбинированной терапии



MEDOCHEMIE LTD

Взрослые и дети в возрасте старше 12 лет (таблица 1)

Для пациентов, принимающих валпроат (в том числе в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами), начальная доза Ламотрикса составляет 25 мг через день на протяжении 2 недель и 25 мг ежедневно на протяжении следующих 2 недель. После этого дозу повышают (максимально на 25–50 мг) каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100–200 мг/сутки в 1–2 приема.

Больным, принимающим другие противоэпилептические препараты, являющиеся индукторами печеночных ферментов (например фенитоин, карbamазепин, фенобарбитал и примидон), в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них (за исключением валпроата натрия), начальная доза Ламотрикса составляет 50 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, затем – по 100 мг/сутки в 2 приема на протяжении 2 недель. После этого дозу повышают (максимально на 100 мг) каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 200–400 мг/сутки в 2 приема. У некоторых пациентов может понадобиться повышение дозы до 700 мг/сутки.

Для пациентов, принимающих окскарбазепин без каких-либо индукторов или ингибиторов печеночных ферментов, начальная доза Ламотрикса составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем – 50 мг 1 раз в сутки в течение последующих 2 недель. После этого дозу нужно повышать (максимально на 50–100 мг/сутки) каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза – 100–200 мг/сутки в 1 или 2 приема.

Таблица 1 Рекомендованная схема лечения эпилепсии для взрослых и детей в возрасте старше 12 лет

Режим лечения	1-я и 2-я неделя	3-я и 4-я неделя	Поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг/сутки (1 прием)	50 мг/сутки (1 прием)	100–200 мг/сутки (в 1 или 2 приема) достигается постепенным повышением дозы до 50–100 мг каждые 1–2 недели
Комбинированная терапия с валпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты	12,5 мг/сутки (прием по 25 мг через день)	25 мг/сутки (1 прием)	100–200 мг/сутки (в 1 или 2 приема) достигается постепенным повышением дозы на 25–50 мг каждые 1–2 недели
Комбинированная терапия без валпроата натрия	Эта схема лечения должна применяться. - с фенитоином, - с карбамазепином, - с фенобарбиталом, - с примидоном или с другими индукторами печеночных ферментов	50 мг/сутки (1 прием)	100 мг/сутки (2 приема) 200–400 мг/сутки (в 2 приема) достигается постепенным повышением дозы на 100 мг каждые 1–2 недели
	Вместе с окскарбазепином без индукторов или ингибиторов печеночных ферментов	25 мг/сутки (1 прием)	50 мг/сутки (1 прием) 100–200 мг/сутки (в 1 или 2 приема) достигается постепенным повышением дозы до 50–100 мг каждые 1–2 недели

Примечание: пациентам, принимающим противоэпилептические препараты, взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно, рекомендуется применять такую же схему лечения, как и при приеме ламотриджина с валпроатом. В связи с риском развития сыпи не следует превышать начальную дозу и ускорять темп ее повышения.*

MEDECHEMIE LTD

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

Для детей, получающих вальпроат натрия в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них, начальная доза Ламотрикса составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки в 1 прием на протяжении 2 недель, затем – 0,3 мг/кг в сутки за 1 прием на протяжении 2 недель. Далее дозу повышают (не более чем на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели) до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза составляет 1–5 мг/кг в 1–2 приема (максимальная – 200 мг/сутки).

Таблица 2 Рекомендованная схема лечения эпилепсии для детей в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела/сутки)

Режим лечения	1-я и 2-я неделя	3-я и 4-я неделя	Поддерживающая доза
Монотерапия типичных малых эпилептических припадков	0,3 мг/кг (1–2 приема)	0,6 мг/кг (1–2 приема)	1–10 мг/кг (в 1 или 2 приема) достигается постепенным повышением дозы по 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, максимум – 200 мг/сутки
Комбинированная терапия с вальпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты	0,15 мг/кг* (1 прием)	0,3 мг/кг (1 прием)	1–5 мг/кг (в 1 или 2 приема) достигается постепенным повышением дозы по 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели, максимум – 200 мг/сутки
Комбинированная терапия без вальпроата натрия	Эта схема лечения должна применяться - с фенитоином, - с карбамазепином, - с фенобарбиталом, - с примидоном или с другими индукторами печеночных ферментов	0,6 мг/кг (2 приема)	5–15 мг/кг (в 2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели, максимум – 400 мг/сутки
	Вместе с окскарбазепином без индукторов или ингибиторов печеночных ферментов.	0,3 мг/кг (1–2 приема)	1–10 мг/кг (в 1–2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, максимум – 200 мг/сутки

*Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1–2 мг, то далее 2 мг ламотриджина принимают через день в первые две недели. Если суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, менее 1 мг, то ламотриджин не принимают.

Для детей, получающих противоэпилептические препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них (за исключением вальпроата натрия) начальная доза Ламотрикса составляет 0,6 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема на протяжении 2 недель, затем – 1,2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении 2 недель. Далее дозу повышают (максимально на 1,2 мг/кг массы тела) каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя поддерживающая доза составляет 5–15 мг/кг массы тела в сутки в 2 приема (максимально 400 мг/сутки).

Для детей, принимающих окскарбазепин без любых других индукторов или ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, начальная доза Ламотрикса составляет 0,3 мг/кг массы тела/сутки в 1 или 2 приема на протяжении 2 недель, в дальнейшем – 0,6 мг/кг массы тела/сутки в 1 или 2 приема на протяжении следующих 2 недель. После этого доза должна

повышаться (максимально на 0,6 мг/кг) каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза равняется 1–10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза – 200 мг/сутки.

Для правильного расчета поддерживающей дозы нужно контролировать массу тела ребенка.

Детям, принимающим противоэпилептические препараты, взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно, рекомендуется применять такую же схему лечения, как для пациентов, принимающих ламотриджин с вальпроатом. В связи с риском развития сыпи не следует превышать начальную дозу и ускорять темп ее повышения.

Дети в возрасте до 2 лет

Достаточная информация относительно применения Ламотрикса для лечения детей в возрасте до 2 лет отсутствует.

Общие рекомендации при лечении эпилепсии

При отмене лечения сопутствующими противоэпилептическими препаратами для достижения монотерапии Ламотриксом или при дополнительном назначении других противоэпилептических препаратов следует оценить возможное влияние на фармакокинетику ламотриджина.

Биполярные расстройства

Взрослые (18 лет и старше)

В связи с риском возникновения сыпи не должны превышаться начальная доза и темп повышения дозы.

Ламотрикс рекомендуется для лечения пациентов с биполярными расстройствами с риском развития депрессивного состояния. Для предотвращения рецидива депрессивного состояния следует придерживаться приведенного ниже переходного режима применения. Этот режим включает повышение дозы Ламотрикса до достижения поддерживающей дозы на протяжении 6 недель (Таблица 3), после чего другие психотропные и/или противоэпилептические препараты могут быть отменены с учетом клинической целесообразности (Таблица 4).

a) дополнительная терапия препаратами-ингибиторами печеночных ферментов, например вальпроатом Начальная доза для пациентов, принимающих в качестве сопутствующей терапии ингибитор глюкуронидации, например вальпроат, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем – по 50 мг 1 раз в день следующие 2 недели. Дозу следует повысить до 50 мг/сутки (в 1–2 приема) на 5-й неделе. Обычно для достижения оптимального ответа применяют препарат в дозе 100 мг/сутки (в 1–2 приема). В зависимости от клинического состояния пациента, при необходимости доза препарата может быть повышена до максимальной – 200 мг/сутки

b) дополнительная терапия препаратами-индукторами печеночных ферментов у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат Эта схема должна применяться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или с другими индукторами печеночных ферментов

Начальная доза составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем – по 100 мг в день (в 2 приема) следующие 2 недели. Дозу следует повысить до 200 мг/сутки (в 2 приема) на 5-й неделе. Доза может быть повышена до 300 мг/сутки на 6-й неделе, однако обычной дозой для достижения оптимального ответа является 400 мг/сутки (в 2 приема), которая может быть назначена с 7-й недели.

в) монотерапия Ламотриксом или дополнительная терапия у пациентов, принимающих препараты лития карбонат, бупропион, оланzapин, оксикарбазепин или другие препараты, в незначительной степени индуцирующие или ингибирующие печеночные ферменты

Начальная доза составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем – по 50 мг в день (в 1 или 2 приема) следующие 2 недели. Дозу следует повысить до 100 мг/сутки (в 2 приема) на 5-й неделе. Обычно для достижения оптимального ответа применяют препарат

в дозе 200 мг/сутки (в 1–2 приема), однако при проведении клинических испытаний препарат применяли в дозах от 100 до 400 мг.

Таблица 3. Рекомендованная схема повышения дозы Ламотрикса для достижения поддерживающей суточной дозы при лечении взрослых (18 лет и старше) с биполярными нарушениями

Режим лечения	1–2-я неделя	3–4-я неделя	5-я неделя	Поддерживающая доза (6-я неделя)
а) Дополнительная терапия с ингибиторами глюкуронизациии ламотриджина, например с вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	100 мг (1 раз в сутки или в 2 приема) (максимальная суточная доза 200 мг)
б) Дополнительная терапия с индукторами глюкуронизациии ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Эта схему лечения нужно применять: - с фенитоином, - с карbamазепином, - с фенобарбиталом, - с примидоном или с другими индукторами печеночных ферментов	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема)	200 мг (в 2 приема)	300 мг на 6-й неделе, повышая в случае необходимости до 400 мг/сутки на 7-й неделе (в 2 приема)
в) Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия у пациентов, принимающих литий, бупропион, оланzapин, окскарбазепин или другие препараты, в незначительной степени индуцирующие или ингибирующие печеночные ферменты	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	100 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	200 мг (от 100 до 400 мг) (1 раз в сутки или в 2 приема)

Примечание. Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять схему повышения дозы, рекомендуемую для одновременного применения с вальпроатом.

После достижения необходимой поддерживающей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены соответственно приведенной ниже схеме (Таблица 4).

а) с дальнейшим прекращением приема ингибиторов печеночных ферментов, например вальпроата.

Необходимая поддерживающая доза Ламотрикса должна быть удвоена и сохранена на этом уровне после прекращения приема вальпроата.

б) с дальнейшим прекращением приема индукторов печеночных ферментов в зависимости от дозы. Эта схема лечения должна применяться с фенитоином, карbamазепином, фенобарбиталом, примидоном или с другими индукторами печеночных ферментов.

Доза Ламотрикса должна быть постепенно понижена на протяжении 3 недель после прекращения приема препаратов, индуцирующих глюкуронизацию.

с) с дальнейшим прекращением приема других психотропных или противоэпилептических средств, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином незначительное, например препаратов лития, бупропиона, оланzapина, окскарбазепина.

Должна сохраняться доза, достигнутая после ее повышения.

Таблица 4. Поддерживающая доза при биполярных нарушениях с дальнейшим прекращением приема сопутствующих психотропных или противоэпилептических средств

Режим лечения	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели*
МИНИСТЕРИСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РБ Приказ Министра Республики Беларусь о внесении изменений в нормативные акты	600 мг/день	600 мг/день	MEDOCHEMIE LTD

a) с дальнейшим прекращением приема ингибиторов печеночных ферментов, например вальпроата	Удвоить поддерживающую дозу, не превышая 100 мг/неделю, например, поддерживающая доза 100 мг/сутки будет повышена в 1-ю неделю до 200 мг/сутки	Поддерживать эту дозу 200 мг/сутки (распределенную на 2 приема)
б) с дальнейшей отменой индукторов печеночных ферментов в зависимости от дозы Эта схема лечения должна применяться - с фенитоином - с карbamазепином, - с фенобарбиталом, - с примидоном или с другими индукторами печеночных ферментов	400 мг 300 мг 200 мг	300 мг 225 мг 150 мг 100 мг
в) с дальнейшим прекращением приема других психотропных или противоэпилептических средств пациентам, не принимающим препараты, в незначительной степени индуцирующие или ингибирующие печеночные ферменты (включая литий, бупропион, оланzapин, оксикарбазепин)	Поддерживать дозу, полученную при повышении дозы (200 мг/сутки), распределенную на 2 приема (100–400 мг)	

*Поддерживающая доза может быть изменена с учетом клинического эффекта. При необходимости доза может быть повышена до 400 мг/сутки

Примечание Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, необходимо применять режим терапии, рекомендуемый для сопутствующего применения вальпроата

Изменение дозирования Ламотрикса для пациентов с биполярными расстройствами при дополнительном назначении других препаратов

Клинического опыта изменения дозирования Ламотрикса при назначении других препаратов нет, но, базируясь на данных относительно взаимодействия лекарственных средств, может быть рекомендована нижеследующая схема (Таблица 5)

Таблица 5 Изменение дозирования Ламотрикса для пациентов с биполярными расстройствами при дополнительном назначении других препаратов

Режим лечения	Поддерживающая доза ламотриджина (мг/сутки)	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели
Дополнительное назначение ингибиторов печеночных ферментов, например вальпроата, в зависимости от дозы ламотриджина	200 мг 300 мг 400 мг	100 мг 150 мг 200 мг	Поддерживать эту дозу (100 мг/сутки) Поддерживать эту дозу (150 мг/сутки) Поддерживать эту дозу (200 мг/сутки)	
Дополнительное назначение индукторов печеночных ферментов больным, не принимающим вальпроат, и в зависимости от дозы ламотриджина Эту схему лечения нужно применять с - фенитоином, - карбамазепином, - фенобарбиталом, - примидоном или другими индукторами печеночных ферментов	200 мг 150 мг 100 мг	200 мг 150 мг 100 мг	300 мг 225 мг 150 мг	400 мг 300 мг 200 мг
Дополнительное назначение других психотропных или противоэпилептических препаратов, клинико-				Поддерживать дозу, установленную после режима повышения дозы (200 мг/сутки)

фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином незначительное, например препаратов лития, бупропиона, оланзапина, оксикарбазепина. (100–400 мг)

Примечание Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с невыясненным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, необходимо применять режим лечения, рекомендуемый для сопутствующего применения валпроата.

Отмена приема Ламотрикса у пациентов с биполярными расстройствами

По данным клинических испытаний, не отмечали повышение частоты или степени тяжести побочных эффектов после внезапной отмены препарата по сравнению с плацебо. Поэтому прекращать прием препарата можно сразу, без постепенного снижения дозы.

Дети и подростки (до 18 лет).

Ламотрикс не показан для применения у детей и подростков с биполярными расстройствами в возрасте младше 18 лет. Эффективность и безопасность применения Ламотрикса у пациентов с биполярными расстройствами этой возрастной группы не изучались, поэтому рекомендаций относительно режима дозирования нет.

Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов:

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы:

а) начало лечения Ламотриксом у пациентов, которые уже принимают гормональные контрацептивы.

Хотя пероральные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, нет необходимости корректировать дозу Ламотрикса в случае приема только гормональных контрацептивов. Дозу повышают по рекомендованной схеме в случаях, если Ламотрикс принимают совместно с ингибиторами печеночных ферментов (например с валпроатом) или с индукторами печеночных ферментов (например с карбамазепином, фенитоином, фенобарбиталом, примидоном или рифампицином) или Ламотрикс добавляют в схему лечения при отсутствии валпроата, карбамазепина, фенитоина, фенобарбитала, примидона или рифампицина.

б) начало курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, которые уже принимают поддерживающие дозы Ламотрикса и не принимают индукторы печеночных ферментов.

Поддерживающую дозу Ламотрикса, вероятно, нужно будет повысить в два раза согласно индивидуальной реакции на проводимую терапию.

в) прекращение курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, которые уже принимают поддерживающие дозы Ламотрикса и не принимают препараты индукторы печеночных ферментов.

Поддерживающую дозу Ламотрикса, вероятно, необходимо будет снизить до 50% согласно индивидуальной реакции на получаемую терапию.

Больные пожилого возраста (старше 65 лет)

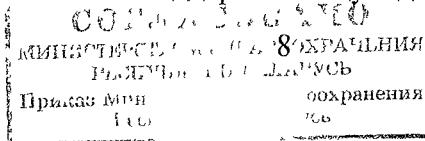
В изменении дозы нет необходимости. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе не отличается от таковой у пациентов среднего возраста.

Нарушение функции печени

Начальная доза, повышение дозы и поддерживающая доза должны быть снижены в целом на 50% у пациентов с умеренной (шкала Чайлд-Пью, степень В) и на 75% – с тяжелой (шкала Чайлд-Пью, степень С) печеночной недостаточностью. Повышение дозы и поддерживающая доза корректируются согласно клиническому эффекту.

Почечная недостаточность

При назначении препарата больным с почечной недостаточностью необходимо придерживаться осторожности. При лечении больных с терминальной стадией почечной недостаточности начальная доза Ламотрикса базируется на индивидуальной схеме противоэпилептического лечения; при лечении больных со значительной почечной недостаточностью нужно снижать поддерживающую дозу Ламотрикса.



MEROCHEMIE LTD

Повторное начало лечения

Если пациенту, прекратившему лечение, назначается повторное начало лечения, нужно четко установить необходимость повышения поддерживающей дозы, так как существует риск возникновения высыпаний в связи с высокой начальной дозой и превышением рекомендованной схемы повышения дозы Ламотрикса. Чем больший интервал между временем приема предыдущей дозы, тем с большим вниманием необходимо проводить повышение дозы до достижения уровня поддерживающей дозы. Если интервал после прекращения приема Ламотрикса превысил в пять раз время полувыведения, дозу Ламотрикса повышают до уровня поддерживающей согласно существующей схеме. Не рекомендуется повторно начинать лечение Ламотриксом, если лечение было прекращено в связи с появлением высыпаний вследствие предыдущего применения Ламотрикса. В таком случае при решении вопроса относительно повторного назначения препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу и возможный риск.

Особые указания

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов и продолжении лечения Ламотриксом в качестве монотерапии, или при назначении других противосудорожных средств на фоне лечения Ламотриксом, необходимо учитывать их влияние на фармакокинетику Ламотрикса.

Не следует превышать рекомендованные дозы и менять схемы увеличения доз из-за риска появления кожных высыпаний. Кожные высыпания обычно отмечаются в течение первых 8 недель от начала лечения Ламотриксом и в большинстве случаев выражены незначительно. При наличии кожных высыпаний следует немедленно осмотреть пациента и отменить препарат, если нет подтверждения, что кожные высыпания не связаны с приемом Ламотрикса.

Женщины, которые применяют гормональные контрацептивы, должны сообщить об этом лечащему врачу перед назначением Ламотрикса.

Ламотрикс является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном его применении возможно нарушение метаболизма фолатов.

При однократном приеме препарата пациентами с почечной недостаточностью в терминальной стадии концентрация ламотриджина в плазме крови существенно не изменялась, однако, в связи с возможностью кумуляции глюкуронидного метаболита при назначении препарата пациентам с поражениями печени необходимо соблюдать осторожность.

Ламотрикс нельзя назначать пациентам, которые уже получают какой-либо другой препарат, содержащий ламотриджин.

При биполярных расстройствах существует вероятность нарастания депрессивных симптомов и/или появления суицидальных попыток или суицидального поведения (суицидальности). Поэтому за такими пациентами, особенно молодого возраста (дети и подростки моложе 18 лет), имеющими в анамнезе суицидальное поведение или демонстрирующими до начала лечения суицидальные намерения необходимо тщательное наблюдение. Наблюдение необходимо усилить при клиническом ухудшении, включая появление новых симптомов и/или появление суицидальных попыток/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, возникают неожиданно и не являются частью уже существующих; усиленное наблюдение за больными также необходимо в начале курса лечения или во время изменения дозировки. Необходимо учитывать возможность изменения терапевтического режима, которое включает возможность прекращения лечения у пациентов с клиническим ухудшением (включая появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных намерений/поведения, особенно если эти симптомы являются тяжелыми, возникают внезапно и не являются частью уже существующих симптомов.



MEDOCHEMIE LTD

Пациентам рекомендуется проконсультироваться с врачом по поводу возможности управления автомобилем и работы с другими механизмами на фоне применения Ламотрикса, так как реакция на лечение противосудорожными препаратами характеризуется индивидуальными различиями.

Беременность и лактация

Применение Ламотрикса при беременности возможно лишь в тех случаях, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. Ламотрикс выделяется с грудным молоком. При необходимости назначения в период лактации следует решить вопрос о прекращении грудного вскармливания.

Побочные эффекты

Побочные эффекты можно подразделить на 2 группы — специфические для эпилепсии и для биполярных расстройств, однако для оценки общего профиля безопасности применения препарата следует брать во внимание обе. Для оценки частоты развития побочных эффектов применяют следующую классификацию: *очень часто (>1/10), часто (>1/100, <1/10), нечасто (>1/1000, <1/100), редко (>1/10 000, <1/1000), очень редко (<1/10 000)*.

Эпилепсия

Со стороны кожных покровов очень часто — кожная сыпь (обычно макулопапулярная); редко — синдром Стивенса–Джонсона; очень редко — токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайела).

Со стороны системы крови очень редко — нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия и агранулоцитоз.

Со стороны иммунной системы очень редко — синдром гиперчувствительности (включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения картины крови, нарушения функции печени, ДВС-синдром с развитием полиорганной недостаточности).

Психические нарушения часто — раздражительность, нечасто — агрессивность, очень редко — тик, галлюцинации и спутанность сознания.

Со стороны нервной системы очень часто — головная боль, головокружение; часто — нистагм, трепет, атаксия, сонливость, бессонница, очень редко — тревожное возбуждение, потеря равновесия, двигательные расстройства, обострение болезни Паркинсона, экстрапирамидные эффекты, хореоатетоз, повышение частоты приступов.

Со стороны органов зрения очень часто — дипlopия, ощущение «сетки» перед глазами; редко — конъюнктивит.

Со стороны ЖКТ часто — тошнота, рвота, диарея.

Со стороны гепатобилиарной системы очень редко — повышение показателей функциональных печеночных проб, нарушение функции печени, печеночная недостаточность.

Со стороны опорно-двигательного аппарата очень редко — волчаночноподобные реакции.

Общие нарушения часто — астения, утомляемость.

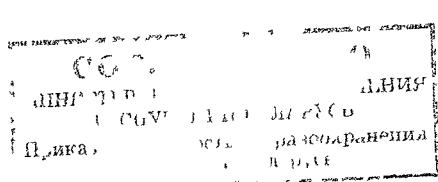
Биполярные расстройства

Кожные покровы очень часто — кожная сыпь (обычно макулопапулярная); редко — синдром Стивенса–Джонсона.

Со стороны нервной системы очень часто — головная боль; часто — тревожное возбуждение, сонливость, головокружение.

Со стороны опорно-двигательного аппарата часто — артриты.

Общие нарушения часто — боль в спине.



Передозировка

Симптомы: при однократном приеме Ламотрикса в дозах, которые в 10-20 раз превышают максимальные терапевтические, наблюдались нистагм, атаксия, нарушение сознания, кома.

Лечение: необходима госпитализация, промывание желудка, применение активированного угля, проведение соответствующей поддерживающей терапии.

Лекарственное взаимодействие

За метаболизм ламотриджина отвечает фермент глюкуронилтрансфераза. Не существует доказательств того, что применение ламотриджина может обусловить возникновение клинически значимой индукции или угнетения микросомальных ферментов печени, принимающих участие в метаболизме препарата и также маловероятно взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующими цитохромными Р450 ферментами. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но эффект этот слабо выражен и не имеет клинического значения.

Таблица 6 Влияние других препаратов на печеночные ферменты

Препараты, значительно угнетающие печеночные ферменты	Препараты, значительно индуцирующие печеночные ферменты	Препараты, не угнетающие и не индуцирующие печеночные ферменты
Вальпроат	Карбамазепин Фенитоин Примидон Фенобарбитал Рифампицин Комбинация* „этинилэстрадиол/левоноргестрель”	Литий Бупропион Оланзапин Окскарбазепин

* Другие пероральные контрацептивы и гормонозависимые препараты не изучались, но они могут влиять аналогично на фармакокинетические свойства ламотриджина

Взаимодействие с противоэпилептическими препаратами

Вальпроат, индуцирующий печеночные ферменты, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает средний период полувыведения примерно в 2 раза.

Некоторые противоэпилептические препараты, такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон, индуцирующие печеночные ферменты, угнетают метаболизм глюкуронизации ламотриджина и ускоряют метаболизм ламотриджина. Имеются сообщения о возникновении побочных явлений со стороны ЦНС, которые включали головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, принимающих карбамазепин одновременно с ламотриджином. Указанные явления обычно проходят после снижения дозы карбамазепина.

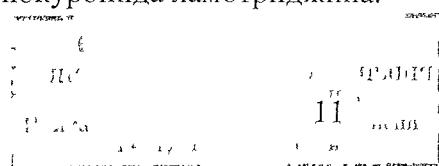
Подобный эффект был выявлен также при исследовании одновременного назначения ламотриджина и окскарбазепина, но снижение дозы не изучали. В результате исследования было выявлено, что окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин, в свою очередь, не менял метаболизм окскарбазепина.

Ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме крови других противоэпилептических препаратов, применяемых одновременно, и не вытесняет их из связи с белками (по данным исследований *in vitro*).

Взаимодействие с другими психотропными средствами

При одновременном применении ламотриджина и глюконата лития, фармакокинетика лития не изменялась.

Применение многоразовых пероральных доз бупропиона не имели статистически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина, это привело лишь к слабому повышению уровня глюкуронида ламотриджина.



MEDOCHEMIE LTD

По данным исследований оланзапин снижает AUC и максимальную концентрацию ламотриджина в среднем на 24 и 20% соответственно. Ламотриджин не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Результаты экспериментов *in vitro* показали, что на формирование первичного метаболита ламотриджина N-глюкуронида в минимальной степени имеет влияние амитриптилин, бупропион, хлоназепам, флюоксетин, галоперидол или лоразепам. По данным изучения метаболизма буфуралола в микросомах печени человека, можно определить, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся главным образом с помощью CYP 2D6. Результаты *in vitro* экспериментов дают возможность утверждать, что на клиренс ламотриджина не могут повлиять клозапин, фенелзин, рисперидон, серталин или тразодон.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

При назначении ламотриджина в комбинации с «этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрель 150 мкг», было отмечено повышение выведения ламотриджина приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, вызвало снижение AUC и максимальной концентрации ламотриджина в среднем на 52 и 39% соответственно. Концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно возрастала в течение недельного перерыва, повышаясь в 2 раза к концу этого перерыва, по сравнению с совместным применением препаратов.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

Постоянная доза ламотриджина 300 мг не влияла на фармакокинетику этинилэстрадиола, являющегося частью комбинированной таблетки перорального контрацептива. Отмечали постоянное незначительное повышение выведения левоноргестреля, что, в свою очередь, обуславливала снижение AUC и максимальной концентрации левоноргестреля в среднем на 19 и 12% соответственно. Измерение сывороточного уровня фолликулостимулирующего, лутеинизирующего гормона и эстрадиола на протяжении исследования показало в некоторых случаях угнетение гормональной активности яичников, хотя результаты измерения уровня прогестерона в сыворотке крови показали отсутствие каких-либо гормональных симптомов овуляции. Влияние изменения уровня сывороточных фолликулостимулирующего и лутеинизирующего гормонов и незначительного повышения выведения левоноргестреля на активность яичниковой овуляции не известно. Исследования влияния ламотриджина в суточной дозе свыше 300 мг и других гормональных контрацептивов не проводились.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Совместное применение ламотриджина и рифампицина приводит к повышению уровня выведения и уменьшению периода полураспада ламотриджина вследствие индуцирования печеночных ферментов, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих сопутствующую терапию рифампицином, нужно применять режим лечения, рекомендованный для лечения ламотриджином и соответствующими индукторами глюкуронизации.

Форма выпуска

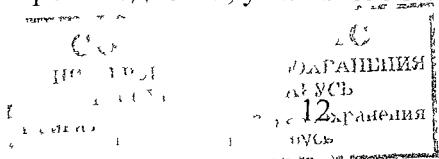
Таблетки 25 мг, 50 мг и 100 мг по 10 штук в ПВХ/алюминиевые блистеры. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в пачку картонную.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25°C. Беречь от детей.

Срок годности: 3 года.

Не использовать позже срока годности, указанного на упаковке.



MEDOCHEMIE LTD

Условия отпуска из аптек:
Отпускается по рецепту врача.

Фирма-производитель, страна
Медокеми Лтд., Кипр.

«Medochemie Ltd.», Constantinopel Str., Limassol, P.O.Box 51409, Cyprus
тел. 8-10-357-25-560-863



MEDOCHMIE LTD