ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения Ламотриджин

Регистрационный номер: ЛП-004216
Торговое наименование: Ламотриджин
Международное непатентованное наименование: Ламотриджин
Лекарственная форма: таблетки

Состав на 1 таблетку 25 мг:
Действующее вещество: ламотриджин — 25,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) — 41,95 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 98,00 мг; повидон-К25 — 4,75 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,85 мг; магния стеарат — 0,95 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,50 мг.

Состав на 1 таблетку 50 мг:
Действующее вещество: ламотриджин — 50,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) — 83,90 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 38,00 мг; повидон-К25 — 9,50 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 5,70 мг; магния стеарат — 1,90 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,00 мг.

Состав на 1 таблетку 100 мг:
Действующее вещество: ламотриджин — 100,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) — 167,80 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 76,00 мг; повидон-К25 — 19,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 11,40 мг; магния стеарат — 3,80 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,00 мг.

Состав на 1 таблетку 200 мг:
Действующее вещество: ламотриджин — 200,00 мг.
Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат (сахар молочный) — 335,60 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 152,00 мг; повидон-К25 — 38,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 22,80 мг; магния стеарат — 7,60 мг; кремния диоксид коллоидный — 4,00 мг.

Описание: круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с мятовым оттенком цвета с риской с одной стороны и фаской.

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептическое средство.
Код АТХ: N03AX09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, причем действие самого препарата может от величины электрического заряда и имеет эффект самоотключения. Он подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата нейромедиатора, огромной значимости роль в развитии эпилептической прозрения. Предполагается, что эффективность противоэпилептического действия ламотриджина. В то же время, механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает терапевтическое воздействие при биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с гомеостазом зависимых натриевых каналов, вероятно, является важным.

Фармакокинетика

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 часа после первого приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при разовом приеме препарата до 450 мг включительно (максимальная разовая дозировка). Наблюдается значительная индивидуальная колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редким исключением у каждого отдельного пациента.

Распределение

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

Метаболизм

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридинфосфоглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ингибирование или фермаментному другим противоэпилептическим препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизируемыми системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.

Выведение

У здоровых взрослых 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 не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 до 35 часов. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось значительное снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не вызвало за собой серьезных клинических последствий. Период полувыведения ламотриджина большее оказывают одновременно принимающие лекарственные препараты.

Средний период полувыведения сокращается приблизительно до 14 часов при одновременном применении с препаратами-индукторами глюкуронидазы, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается, в среднем, до 70 часов при одновременном применении с вальпроатами.

Показания к применению

Эпилепсия

Дети от 3-ро 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 монотерапии.
Монотерапия типичных абсансов.

Взрослые и дети (старшие 12 лет)

Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, 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.
Не показан для лечения острого маниакального или депрессивного эпизода.

Противопоказания

Чувствительность к ламотриджину или любому другому компоненту препарата;
дети до 3-лет;
дефицит галактозы, непереносимость галактозы, гликозо-галактозная мальабсорбция.

С осторожностью

Нарушение функции печени и почек.

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

Фертильность
Исследования на изучение репродуктивной функции животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности.
Исследование по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводилось.
Беременность
Риск, связанный с ПЭП в целом.
Женщинам, способным к детородному, необходимо получить рекомендацию специалистов.
В случае если женщина планирует беременность, необходимо в течение ПЭП должна быть пересмотрена. У женщин, которые проводятся лечение, 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 сокращений заболеваемостью населения в целом, составляющей около 3%. Наиболее часто регистрируемым порочным является заячья губа, аномалии развития сердечно-сосудистой системы и 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.
Риск, связанный с приемом ламотриджина.
Ламотриджин оказывает легкое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому, теоретически, может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровней фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты до начала беременности.
Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременности примерно около 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска возникновения врожденных пороков развития. Хотя из сравнительного количества регистров беременности имеется сообщения об увеличении риска развития порока розовой полости, заверяющее исследование по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития порока розовой полости по сравнению с общей частотой возникновения после применения ламотриджина.
Данные по применению ламотриджина при комбинированной терапии недостаточны, чтобы оценить, связан ли риск возникновения пороков развития с другими препаратами, применяемыми в комбинации с ламотриджином.
Таким, как и другие препараты, ламотриджин назначается во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск.
Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотриджина, что может привести к снижению концентрации ламотриджина в крови во время беременности. Назначение ламотриджина беременным должно быть обосновано соответствующей состоянию тактикой ведения пациенток.
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, концентрация ламотриджина могут достигать уровней, при которых появляется фармакологическое эффекты. Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая ламотриджин, решает кормить грудью, то ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Способ применения и дозы

Эпилепсия

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать. Если дозировка для ламотриджина (например, при применении у детей (только при эпилепсии) или у пациентов 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 более низкой дозировки.
Возобновление применения препарата
В случае возобновления применения ламотриджина время должны оцениться необходимость повышающей дозы у пациентов, которые прерывали прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы в применяемые рекомендуемой дозы ассоциируются с риском развития тяжелой сыпи. Чем больше временем прошло после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу для ламотриджина. Если прерывание приема превышает 5 периодов полувыведения, то приемы ламотриджина должны повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.
Терапия ламотриджином 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 (старшие 12 лет (Таблица 1)
Начальная доза ламотриджина 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 следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг в сутки в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза ламотриджина 500 мг/сут.

Дети в возрасте от 3-ро 12 лет (Таблица 2)
Начальная доза ламотриджина при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Данное обстоятельство повлияет относительно того довершать препарат у детей с весой пяти 40 кг и более. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется более высокие дозы.
Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата в рекомендованной схеме наращивания дозы.
В состоянии комбинированной терапии эпилепсии
Взрослые и дети старшие 12 лет (Таблица 1)
У пациентов, которые уже получают вальпроевую кислоту и сочетание с другими ПЭП или без них начальная доза ламотриджина составляет 25 мг через день в течение 2 недель, а дальнейшее по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25–50 мг/сут каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг в сутки в 1 или 2 приема.
У пациентов, которые получают вальпроевую кислоту и принимают другие ПЭП или без них начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, а дальнейшее по 50 мг/сут в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет от 100–200 мг в сутки в 1 или 2 приема.
Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза ламотриджина 400 мг/сут.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронидазу ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель, а дальнейшее – 0,6 мг/кг/сутки 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 от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сутки.
Вероятно, что пациентам в возрасте от 3-ро 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.
Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата, которая рекомендована в схеме наращивания дозы.

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

Режим назначения	Недели 1–2	Недели 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 (назначенная 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 5–15 мг/кг/сут (назначенная в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 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 5–15 мг/кг/сут (назначенная в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов: Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронидазы 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 (назначенная в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов: Этот режим должен использоваться с препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют глюкуронидазу 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 5–15 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 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.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу ламотриджина и рекомендованный режим повышения дозы.
Дети в возрасте от 3-ро 12 лет (Таблица 2)
У детей, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 0,15 мг/кг/сутки в 1 приема в течение 2 недель, а дальнейшее 0,3 мг/кг/сутки в 1 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для этой сопутствующей терапии составляет 1–5 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки.
У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронидазу ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза ламотриджина составляет 0,6 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель, а дальнейшее – 1,2 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, которая достигается оптимальным терапевтическим эффектом, составляет 5–15 мг/кг/сутки в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронидазу ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель, а дальнейшее 0,6 мг/кг/сутки 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, которая достигается оптимальным терапевтическим эффектом, составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сутки.
Вероятно, что пациентам в возрасте от 3-до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.
Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата, которая рекомендована в схеме наращивания дозы.

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

Режим назначения	Недели 1–2	Недели 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 (назначенная 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 5–15 мг/кг/сут (назначенная в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов: Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронидазы 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 (назначенная в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов: Этот режим должен использоваться с препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют глюкуронидазу 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 5–15 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 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 расчетная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, составляет 1–2 мг, то можно назначить ламотриджин в дозе 2 мг через день в течение первых двух недель. Если расчетная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, составляет менее 1 мг, ламотриджин назначать не следует.

Дети младше 3-лет
Применение ламотриджина не изучено в качестве монотерапии у детей в возрасте до 2-лет или в качестве дополнительной терапии у детей в возрасте до 1-месяца. Безопасность и эффективность ламотриджина в качестве дополнительной терапии парциальных судорог у детей в возрасте от 1-месяца до 2-лет не изучены.
У детей младше 3-лет применение твердых лекарственных форм (которые предварительно нельзя растворить и т.п.) не разрешено.
Биполярное аффективное расстройство
Взрослые и дети старшие 18 лет и старше
Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и рекомендованный режим повышения дозы.
Необходимо следовать переходящему дозированию, которое включает в себя повышение в течение 2 недель по сравнению с предыдущей дозой (Таблица 3), после чего, при наличии показаний, можно увеличить дозу поддерживающего препарата или/и ПЭП (Таблица 4).

Таблица 3. Рекомендуемый режим повышения дозы ламотриджина для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старшие 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Недели 5	Целевая стабилизирующая доза (недели 6) ***
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронидазы ламотриджина, например, вальпроатами.	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг 1 раз в сутки	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 1 приема в сутки), максимально – через день
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронидазы ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты: Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронидазы ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мг/сут: на 6 неделе терапии, при необходимости можно увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе 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 глюкуронидазу ламотриджина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз 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 изменяется в зависимости от клинического эффекта.
*) Комбинированная терапия ингибиторами глюкуронидазы ламотриджина (например, вальпроатами)
Начальная доза ламотриджина у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронидазу, таких как вальпроаты, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Доза следует увеличивать до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5-неделе. Обычная целевая доза для получения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сутки (в 1 или 2 приема). Одним из способов достижения такой дозы является увеличение дозы до 100 мг каждые 2 недели.
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронидазы ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другие индукторами глюкуронидазы ламотриджина
Начальная доза ламотриджина у таких пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронидазу ламотриджина, и не принимающих ингибиторы, такие как 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-й 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) с назначается, начиная с 7-й недели лечения.
в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронидазу ламотриджина
Начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут в 1 приема в течение 2 недель, на 5-неделе доза может увеличиться 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 мг до 400 мг/сут.
После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (Таблица 4).

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза ламотриджина для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП

Режим дозирования	Недели 1	Недели 2	Недели 3 и далее*
а) После отмены ингибиторов глюкуронидазы ламотриджина, например, вальпроатов	Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/сут. То есть целевой стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1-й неделе до 200 мг/сут		Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема
б) После отмены индукторов глюкуронидазы ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронидазы ламотриджина	400 мг	300 мг	200 мг
	200 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг
в) После отмены других психотропных препаратов или ПЭП у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронидазы ламотриджина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут) в диапазоне от 100 мг до 400 мг		

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы.

Отмена терапии ламотриджином у пациентов с биполярным аффективным расстройством
Во время проведения клинических исследований резкая отмена ламотриджина не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций по сравнению с плацебо.
Таким образом, лишениям можно отменить ламотриджин сразу, без постепенного снижения его дозы.
Дети и подростки младше 18 лет
Ламотриджин 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 установлены. Таким образом, рекомендации по дозированию не могут быть даны.
Общая рекомендация по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов:
Женщины, принимающие гормональные контрацептивы:
а) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими гормональные контрацептивы: гормональный контрацептив повышает клиренс ламотриджина в два раза. После титрования дозы могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотриджина. Такие необходимо учитывать, что в период недельного перерыва в приеме гормональных контрацептивов, клиренс ламотриджина снижается примерно вдвое повышается. Поэтому следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного приема или другие непрерывные методы контрацепции. Помимо этого, режим дозирования соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли ламотриджин к вальпроатам ингибиторам глюкуронидазы (ингибиторам глюкуронидазы) или индукторам глюкуронидазы ламотриджина или ламотриджин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронидазы (см. Таблицу 3 для эпилепсии и Таблицу 3 для биполярного аффективного расстройства).
б) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающими индукторы глюкуронидазы 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 этот диапазон дозирования. Не рекомендуется прерывать или отменять гормональные контрацептивы. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, которые включают дозу недели неактивного печения, контроль уровня сывороточного ламотриджина должен проводиться в течение 3 недели активного печения, а затем, в дне с 15 по 21 неактивную таблетку. Следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других непрерывных методов контрацепции.
в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающими индукторы глюкуронидазы ламотриджина: в большинстве случаев требуется снижение дозы ламотриджина. Рекомендуется постепенное суточной дозы ламотриджина 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 антиэпилептических и снотворных
Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром терапевтическая польза в плане снижения, которая реализуется при совместном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром не требуется. Повышение дозы ламотриджина должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторами глюкуронидазы ламотриджина) либо к терапии индукторами глюкуронидазы ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронидазы ламотриджина.
У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронидазы ламотриджина, при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром – снизить.
Пациенты пожилого возраста (старшие 65 лет)
Не требуется коррекция режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других возрастных групп.
Нарушение функции почек
Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы обычно следует уменьшить приблизительно на 50 % и 75 % у пациентов с умеренной (стадии В по шкале Чайлд-Пью) и тяжелой (стадии С по шкале Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени соответственно. Возрастающую дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.
Нарушение функции печени
Пациентам с тяжелой стадией печеночной недостаточности следует применять с осторожностью. У пациентов с терминальной стадией печеночной недостаточности начальные дозы ламотриджина следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. У пациентов с умеренной снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающей дозы.

Побочное действие

Достоверной информации о нежелательных реакциях разделена на 2 раздела: нежелательные реакции у пациентов с эпилепсией и нежелательные реакции у пациентов с биполярным аффективным расстройством. Однако при рассмотрении профиля безопасности ламотриджина в целом необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.
Нежелательные реакции, которые были зарегистрированы в ходе пострегистрационного наблюдения, включены в подраздел «Эпилепсия».
Нежелательные реакции, представленные ниже, представлены в соответствии с 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).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Эпилепсия

Данные нежелательные явления были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией, а при определении общего профиля безопасности препарата должны рассматриваться совместно с нежелательными явлениями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, а также зарегистрированными при пострегистрационном применении.
Нарушения кровяного и лимфатической системы:
Очень часто: кожная сыпь.
Редко: синдром Стивенса-Джонсона.
Очень редко: тяжелый эпидермальный некролиз.
Данные побочные явления клинических исследований у взрослых кожная сыпь возникала у 10% пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. У 2 % пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, обычно макулопапулезного характера, в основном появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии ламотриджином.
Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни пациентов кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев прекращение терапии ламотриджином обратили развитие симптомов, у некоторых пациентов остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом ламотриджина.
Общий риск развития сыпи в значительной степени был связан с:
• высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой дозы при его применении;
• одупутствующим применением вальпроатов.
Развитие сыпи также рассматривалась как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.
Очень редко: гематологические нарушения (включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, гипоплазию, апластическую анемию, агранулоцитоз), лимфоаденопатия.
Гематологические нарушения и лимфоаденопатия могут быть у пациентов, не имеющих признаков гиперчувствительности.
Нарушения со стороны иммунной системы:
Очень редко: синдром гиперчувствительности* (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфоаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени, синдром дисеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), полиорганная недостаточность).
Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфоаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях привести к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности, например, лихорадка, лимфоаденопатия могут иметь место даже при отсутствии явных проявлений сыпи. При развитии этих симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин следует отменить.
Нарушения психики:
Часто: агрессивность, раздражительность.
Очень редко: тики, галлюцинации, спутанность сознания.
Данные пострегистрационного применения
Очень редко: нервные клетки.
Нарушения со стороны нервной системы:
(См. в конце раздела данные, полученные из клинических исследований)
Очень часто: головная боль.
Часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор.
Нечасто: атаксия.
Редко: нистагм.
Данные пострегистрационного применения
Очень часто: сонливость, атаксия, головная боль, головокружение.
Часто: нистагм, тремор, бессонница.
Редко: экстрапирамидные расстройства.
Очень редко: агнозия, чрезмерность, нервные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз, повышение частоты припадков у пациентов с эпилепсией.
Име