ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Ламотриджин Канон

Регистрационный номер: ЛП-№(008850)-(РГ-RU)
Торговое наименование: Ламотриджин Канон
Международное непатентованное наименование: Ламотриджин
Лекарственная форма: таблетки.
Состав:
1 таблетка содержит:
Дозировка 25 мг
Действующее вещество: ламотриджин – 25,0 мг;
вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 4,5 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 3,5 мг, лактозы моногидрат 52,0 мг, магния гидроксикарбонат 34,0 мг, магния стеарат 1,0 мг.
Дозировка 50 мг
Действующее вещество: ламотриджин – 50,0 мг;
вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 7,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 6,0 мг, лактозы моногидрат 81,6 мг, магния гидроксикарбонат 53,8 мг, магния стеарат 1,6 мг.
Дозировка 100 мг
Действующее вещество: ламотриджин – 100,0 мг;
вспомогательные вещества: гипролоза (гидроксипропилцеллюлоза) 11,0 мг, карбоксиметилкрахмал натрия 9,5 мг, лактозы моногидрат 120,0 мг, магния гидроксикарбонат 77,0 мг, магния стеарат 2,5 мг.
Описание
Таблетки круглые плоскоцилиндрические с фаской (дозировка 25 мг); с фаской и риской (дозировки 50 мг и 100 мг), белого или почти белого цвета.
Фармакотерапевтическая группа: ноотропное средство.
Код АТХ: N03AX09
Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Механизм действия
Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, при этом действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и характеризуется эффектом самопотенцирования. 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 биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.
Фармакодинамические эффекты
В исследованиях, разработанных для оценки влияния препаратов на центральную нервную систему, результаты, полученные при применении ламотриджина в дозе 240 мг у здоровых добровольцев, не отличались от таковых, полученных при применении плацебо, в то время как после приема фенитоина в дозе 1000 мг и диазепама в дозе 10 мг по отдельности наблюдалось нарушение точной зрительно-моторной координации и движения глаз, нарушение равновесия тела и проявление субъективного седативного действия.
В другом исследовании карбамазепин, принимаемый однократно внутрь в дозе 600 мг, значительно нарушал точную зрительно-моторную координацию и движения глаз с одновременным нарушением равновесия тела и повышением частоты сердечных сокращений, в то время как результаты, полученные при применении ламотриджина в дозах 150 мг и 300 мг, не отличались от таковых при применении плацебо.
Клиническая эффективность и безопасность
Клиническая эффективность и безопасность у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев. Эффективность и безопасность комбинированной терапии парциальных припадков у пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев оценивали в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с прекращением применения изучаемого препарата. Лечение было начато у 177 пациентов с использованием режима титрования дозы аналогичного режиму для детей в возрасте от 2 до 12 лет. Ламотриджин в форме таблеток 2 мг является минимальной доступной дозировкой, поэтому стандартный режим дозирования в некоторых случаях был адаптирован во время фазы титрования (например, путем применения таблеток в дозе 2 мг через день, если рассчитанная доза составляла менее 2 мг). Уровни ламотриджина в сыворотке крови определяли в конце 2-й недели титрования, в дальнейшем дозу либо снижали, либо не повышали, если концентрация превышала значение 0,41 мкг/мл, что соответствовало ожидаемому уровню концентрации для взрослых в данной временной точке. Для некоторых пациентов к концу 2-й недели потребовалось снижение дозы до 90 %. 38 пациентов, ответивших на лечение (уменьшение частоты приступов более чем на 40 %), были рандомизированы в группу плацебо или продолжения лечения ламотриджином. Доля лиц, у которых лечение оказалось неэффективным, составила 84 % (16 из 19 человек) в группе плацебо и 58 % (11 из 19 человек) в группе ламотриджина. Различие не являлось статистически значимым: 26,3 %, доверительный интервал (ДИ) 95 % 2,6−50,2 %, p = 0,07.
В общей сложности 256 пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев получали лечение ламотриджином в диапазоне доз от 1 до 15 мг/кг/сут на протяжении до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет являлся таким же, как и у детей старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое усиление припадков (≥50 %) регистрировалось чаще у детей в возрасте до 2 лет (26 %) по сравнению с детьми старшего возраста (14 %).
Клиническая эффективность и безопасность при синдроме Леннокса-Гасто
Отсутствуют данные о проведении монотерапии при припадках, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.
Клиническая эффективность в профилактике эпизодов мании и депрессии у пациентов с биполярным расстройством
Эффективность ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа оценивалась в двух исследованиях.
Исследование SCAB2003 представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное двойное маскированное исследование, контролируемое при помощи плацебо и препарата лития, по оценке применения фиксированных доз для долгосрочного предупреждения рецидивов депрессии и повторного развития симптомов депрессивного эпизода и/или мании у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, которые ранее или в момент исследования испытывали депрессивный эпизод. После стабилизации с помощью монотерапии или комбинированной терапии ламотриджином пациентов рандомизировали в одну из пяти групп лечения: ламотриджином (50, 200, 400 мг/сут), препаратом лития (уровень в сыворотке крови от 0,8 до 1,1 ммоль/л) или плацебо с максимальной продолжительностью лечения 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой являлось «время до вмешательства по поводу расстройства настроения (TIME)», где под вмешательствами подразумевали применение дополнительной фармакотерапии или электросудорожной терапии (ЕСТ). Дизайн исследования SCAB2006 сходен с дизайном исследования SCAB2003, но отличался от исследования SCAB2003 оценкой изменяемой дозы ламотриджина (от 100 до 400 мг/сут), а также включением пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, у которых недавно или в момент исследования наблюдался эпизод мании.
В результате дополнительного анализа времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода в группе пациентов, принимающих ламотриджин, время до возникновения эпизода депрессии было значительно больше, чем в группе пациентов, принимающих плацебо. Различия в группах лечения по отношению ко времени возникновения эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода являлись статистически незначимыми.
Эффективность ламотриджина в комбинации с препаратами, стабилизирующими настроение, недостаточно изучена.
Изучение влияния ламотриджина на сердечную проводимость
В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оценивали эффект многократного применения ламотриджина (в дозах до 400 мг/сутки) на сердечную проводимость, определяемую при помощи ЭКГ в 12 отведениях. Отсутствовало клинически значимое влияние ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо.
Дети
Проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование с отменой препарата в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность лекарственной формы ламотриджина с немедленным высвобождением в качестве вспомогательной поддерживающей терапии для задержки наступления эпизодов расстройств настроения у детей и подростков (в возрасте 10−17 лет) мужского и женского пола с диагнозом биполярного аффективного расстройства I типа, которые достигли стадии ремиссии или улучшения состояния после эпизода биполярного аффективного расстройства на фоне лечения ламотриджином в комбинации с нейролептиком или другими препаратами, стабилизирующими настроение. По результатам анализа первичной эффективности (время до развития эпизода биполярного аффективного расстройства – TOBE) статистическая значимость не была достигнута (p = 0,0717), таким образом, эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты анализа безопасности выявили увеличение количества сообщений о суицидальном поведении у пациентов, получавших лечение ламотриджином: 5 % (4 пациента) в группе ламотриджина по сравнению с 0 в группе плацебо.
Фармакокинетика
Всасывание
Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация (C_{max}) в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения C_{max} слегка 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 межиндивидуальные 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, чтобы высвобождение препарата из связи с белком могло приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения (V_p) составляет 0,92–1,22 л/кг.
Метаболизм
В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфат- глюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов, и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.
Выведение
У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 39 ± 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10 % препарата выводится почками в неизмененном виде, около 2 % – кишечником. Клиренс и период полувыведения ($T_{½}$) не зависят от дозы. $T_{½}$ у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 ч до 35 ч. 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 совместно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном назначении с вальпроатом.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек
При нарушении функции почек начальная доза ламотриджина вычисляется 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 (стадия B по классификации Чайлд-Пью) и на 75 % – у пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (стадия C по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.
Клиническая эффективность у пациентов с биполярными расстройствами
Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных данных было установлено, что продолжительность ремиссии, определявшаяся как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного после стабилизации, дольше в группе ламотриджина по сравнению с плацебо. Продолжительность ремиссии более выражена для депрессии.
Пациенты пожилого возраста
У пациентов пожилого возраста клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены.
Дети
У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. $T_{½}$ обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45–50 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. разделы «Способ применения и дозы», «Взаимодействия с другими лекарственными средствами»).
Показания к применению
Эпилепсия
Взрослые и дети (старше 12 лет)
Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или монотерапии.
Дети от 3 до 12 лет
Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии.
После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием препарата Ламотриджин Канон продолжен в режиме монотерапии.
Монотерапия типичных абсансов.
Биполярное аффективное расстройство
Взрослые (от 18 лет и старше)
Предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у пациентов с биполярным аффективным расстройством.
Противопоказания
Гиперчувствительность к ламотриджину или к любому другому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе «Состав».
Применение при беременности и в период грудного вскармливания
Беременность
Риск, связанный с противоэпилептическими препаратами (ПЭП) в целом
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, сердечно-сосудистые пороки сердца и дефекты развития нервной трубки.
Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском 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 во время планирования беременности и на ранних стадиях беременности.
Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременности около 8 700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в первом триместре беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска развития врожденных пороков развития. Хотя из ограниченного количества регистров беременности имеются сообщения об увеличении риска развития пороков ротовой полости, завершенное исследование по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития пороков ротовой полости по сравнению с другими серьезными пороками развития, возникающими после применения ламотриджина.
Данных по применению ламотриджина 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 ПЭП, Ламотриджин Канон должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск.
Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении уровня ламотриджина в плазме крови во время беременности с возможным риском потери контроля припадков. После родов уровень ламотриджина может быстро увеличиваться с риском развития нежелательных реакций, зависящих от дозы. Поэтому уровень ламотриджина в сыворотке крови следует контролировать перед, во время и после беременности, а также сразу после родов. При необходимости следует провести подбор дозы для поддержания уровня ламотриджина в сыворотке крови на том же уровне, что и до беременности, или подобрать дозу в зависимости от клинического ответа. Кроме того, после родов следует контролировать нежелательные реакции, связанные с дозой.
Период грудного вскармливания
Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общая концентрация ламотриджина у младенцев 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 Ламотриджин Канон, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.
Фертильность
Исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.
Способ применения и дозы
Для приема внутрь.
Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать.
Если рассчитанная доза препарата Ламотриджин Канон (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.
Эпилепсия
Монотерапия эпилепсии
Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)
Начальная доза препарата Ламотриджин Канон при монотерапии составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50−100 мг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100−200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза ламотриджина 500 мг/сут.
В составе комбинированной терапии эпилепсии.
Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)
У пациентов, которые уже получают вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламотриджин Канон составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем — по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25−50 мг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100−200 мг/сут в 1 или 2 приема.
У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламотриджин Канон составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем — 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 мг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200−400 мг/сут в 2 приема.
Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться назначение препарата Ламотриджин Канон в дозе 700 мг/сут.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем – 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50−100 мг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100−200 мг/сут в 1 или 2 приема.
Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламотриджин Канон при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет

Режим дозирования		Неделя 1−2	Неделя 3−4	Поддерживающая доза
Монотерапия		25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100−200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50−100 мг каждые 1−2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия с вальпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии		12,5 мг (назначаемая по 25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	100−200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 25−50 мг каждые 1−2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия без вальпроатов	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема)	200−400 мг (в 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1−2 недели для достижения поддерживающей дозы.
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100−200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50−100 мг каждые 1−2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламотриджин Канон и отклоняться от режима последующего повышения дозы.
Общие рекомендации по режиму дозирования при лечении эпилепсии
При отмене сопутствующих ПЭП или добавлении на фоне приема ламотриджина ПЭП или других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина.
Биполярное аффективное расстройство
Взрослые в возрасте 18 лет и старше
Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения доз.
Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение дозы препарата Ламотриджин Канон в течение 6 недель до поддерживающей стабилизирующей дозы (Таблица 2), после чего при наличии показаний можно отменять другие психотропные препараты и/или ПЭП (Таблица 3).
Таблица 2. Рекомендуемый режим повышения дозы препарата Ламотриджин Канон для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых (18 лет и старше) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)**
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная суточная доза 200 мг
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе терапии (в 2 приема в сутки)
в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки)	25 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 может изменяться в зависимости от клинического эффекта.
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами
Начальная доза препарата Ламотриджин Канон у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, такие как вальпроаты, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5-й неделе. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта.
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина
Начальная доза препарата Ламотриджин Канон у пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и НЕ принимающих вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6-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) и 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 глюкуронизацию ламотриджина
Начальная доза препарата Ламотриджин Канон составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или в 2 приема) в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 100 мг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг.
После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (Таблица 3).
Таблица 3. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза препарата Ламотриджин Канон для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП.

Режим дозирования	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
а) После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатов.	Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая уровня увеличения на 100 мг/нед. То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут.	Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема.	
б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг
в) После отмены других психотропных препаратов у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронизации ламотриджина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).		
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется сохранить текущую дозу ламотриджина и проводить подбор дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.			

*При необходимости доза может быть увеличена до 400 мг/сут.
а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами
После отмены вальпроатов, целевую стабилизирующую дозу препарата Ламотриджин Канон следует удвоить и поддерживать на этом уровне.
б) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина
Дозу препарата Ламотриджин Канон следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации.
в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина
В период отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламотриджин Канон, достигнутая в процессе режима повышения дозы.
Коррекция суточной дозы препарата Ламотриджин Канон у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов
Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз препарата Ламотриджин Канон после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по оценке взаимодействия препаратов могут быть предложены следующие рекомендации (Таблица 4).
Таблица 4. Коррекция суточных доз препарата Ламотриджин Канон у взрослых (старше 18 лет) пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
а) Добавление ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроатов) в зависимости от исходной дозы ламотриджина.	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сут	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сут	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сут	
б) Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг/сут	150 мг/сут	225 мг/сут	300 мг/сут
	100 мг/сут	100 мг/сут	150 мг/сут	200 мг/сут
в) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).			
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Отмена терапии 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, пациентам можно отменять препарат Ламотриджин Канон без постепенного снижения его дозы.
Возобновление применения препарата
В случае возобновления применения препарата Ламотриджин Канон врач должен оценить необходимость повышения до поддерживающей дозы препарата пациентам, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и отклонение от рекомендуемого режима повышения дозы сопровождаются риском развития тяжелой формы сыпи. Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу препарата до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения, то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме. Терапию препаратом Ламотриджин Канон 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.
Особые группы пациентов
Пациенты с нарушением функции почек
Пациентам с почечной недостаточностью препарат Ламотриджин Канон следует назначать с осторожностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы препарата Ламотриджин Канон следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. Для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.
Пациенты с нарушением функции печени
Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы обычно следует уменьшить приблизительно на 50 % и 75 % у пациентов с умеренной (стадия B по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (стадия C по классификации Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени, соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.
Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)
Не требуется проводить коррекцию режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у взрослых лиц в возрасте до 65 лет.
Женщины, принимающие гормональные контрацептивы
а) Применение препарата Ламотриджин Канон пациентами, уже получающими гормональные контрацептивы:
несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, отсутствует необходимость в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы препарата Ламотриджин Канон в связи с приемом только гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли препарат Ламотриджин Канон к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина, или препарат Ламотриджин Канон применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1. для применения при эпилепсии и Таблицу 2. для применения при биполярном аффективном расстройстве).
б) Применение гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламотриджин Канон и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина:
в большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50–100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать данные значения, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы препарата Ламотриджин Канон.
в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламотриджин Канон и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина:
в большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламотриджин Канон, но не более чем на 50 %. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата Ламотриджин Канон на 50–100 мг каждую неделю (скорость снижения не должна превышать 25 % от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель, если клиническое состояние пациента не требует иного.
Применение атазанавира/ритонавира
Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром/ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови снижалась, коррекции режима дозирования препарата Ламотриджин Канон при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламотриджин Канон должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторы глюкуронизации ламотриджина), либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина.
У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы препарата Ламотриджин Канон и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира — понизить.
Дети
Эпилепсия
Монотерапия эпилепсии
Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 5.)
Начальная доза препарата Ламотриджин Канон при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу препарата следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.
Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения дозы.
В составе комбинированной терапии эпилепсии
Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 5)
У пациентов, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламотриджин Канон составляет 0,15 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем – 0,3 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1−2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1−5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.
У пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламотриджин Канон составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем – 1,2 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 5−15 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.
У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза препарата Ламотриджин Канон

составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем – 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1−2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Возможно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.

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

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

При необходимости, для обеспечения точного дозирования на начальном этапе терапии следует применять препарат Ламотриджин Канон в более низкой дозировке с последующим переходом на таблетки дозировкой 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Таблица 5. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламотриджин Канон при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет (суточная доза в мг/кг/сут)

<table>
<tr><th colspan="2">Режим дозирования</th><th>Неделя 1–2</th><th>Неделя 3–4</th><th>Поддерживающая доза</th></tr>
<tr><td colspan="2">Монотерапия типичных абсансов</td><td>0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)</td><td>0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)</td><td>Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1−2 недели до достижения поддерживающей дозы 1−10 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.</td></tr>
<tr><td colspan="2">Комбинированная терапия с вальпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии</td><td>0,15 мг/кг (1 раз в сутки)</td><td>0,3 мг/кг (1 раз в сутки)</td><td>Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1−2 недели до достижения поддерживающей дозы 1−5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Комбинированная терапия без вальпроатов</td><td>Этот режим дозирования должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина</td><td>0,6 мг/кг (в 2 приема)</td><td>1,2 мг/кг (в 2 приема)</td><td>Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1−2 недели до достижения поддерживающей дозы 5−15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.</td></tr>
<tr><td>Этот режим должен использоваться с препаратами, которые значительно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина.</td><td>0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)</td><td>0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)</td><td>Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1– 2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.</td></tr>
<tr><td colspan="5">У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.
Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 2,5–5 мг, то можно назначить ламотриджин в дозировке 5 мг через день в течение первых двух недель.
Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, препарат Ламотриджин Канон назначать не следует.
Необходимо принимать во внимание, что ламотриджин в доступной дозировке 5 мг не обеспечивает точное дозирование ламотриджина в соответствии с рекомендациями в начале терапии у детей с массой тела менее 17 кг.</td></tr>
</table>

Дети младше 3 лет

Применение препарата Ламотриджин Канон 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 препарата Ламотриджин Канон в качестве дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены.

У детей младше 3 лет применение твердых лекарственных форм (которые предварительно нельзя растворить и т. п.) не разрешено.

Биполярное аффективное расстройство

Дети и подростки младше 18 лет

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

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

Побочное действие

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией или биполярным аффективным расстройством, были разделены на группы, характерные для отдельных показаний к применению. Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению, включены в подраздел «Пострегистрационное наблюдение». При рассмотрении общего профиля безопасности ламотриджина следует ознакомиться с информацией, содержащейся во всех трех подразделах.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100, но <1/10); нечасто (≥1/1 000, но <1/100); редко (≥1/10 000, но <1/1 000); частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Эпилепсия

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией, и при оценке общего профиля безопасности ламотриджина должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством и пострегистрационного применения препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гематологические нарушения (включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз), лимфаденопатия. Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связаны или не связаны с синдромом гиперчувствительности (см. нарушения со стороны иммунной системы**).

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: DRESS-синдром или синдром гиперчувствительности** (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, нарушения со стороны крови, функции печени и почек).

**Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках этого синдрома, который протекает с различной степенью клинической тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии таких признаков и симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин следует отменить.

Психические нарушения

Часто: агрессивность, раздражительность.

Очень редко: тики, галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор.

Нечасто: атаксия.

Редко: нистагм.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: повышение активности печеночных ферментов, нарушение функции печени, печеночная недостаточность.

Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с реакциями гиперчувствительности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствие явных признаков гиперчувствительности.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: синдром Стивенса–Джонсона.

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз.

В дополнительных двойных слепых клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь наблюдалась у 10 % и менее пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5 % пациентов, принимавших плацебо. У 2 % пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, в основном появляется в течение 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены ламотриджина.

Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелой, потенциально опасной для жизни кожной сыпи, включая синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых пациентов оставались необратимые рубцы, и в редких случаях были зарегистрированы летальные исходы, связанные с приемом препарата.

Общий риск появления сыпи тесно связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы во время терапии ламотриджином;
- сопутствующим применением вальпроата.

Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), также известной как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными проявлениями (см. нарушения со стороны иммунной системы**).

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Очень редко: волчаночно-подобный синдром.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость.

Биполярное аффективное расстройство

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством и при оценке общего профиля безопасности ламотриджина должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: ажитация, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: синдром Стивенса–Джонсона.

При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по применению ламотриджина у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12 % пациентов, получавших ламотриджин, тогда как в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 8 % пациентов, получавших ламотриджин, и у 6 % пациентов, получавших плацебо.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль, боль в спине.

Пострегистрационное наблюдение

Данный раздел включает нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению. При оценке общего профиля безопасности ламотриджина данные нежелательные реакции должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и биполярным аффективным расстройством.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: гипогаммаглобулинемия.

Психические нарушения

Очень редко: ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: сонливость, атаксия, головная боль, головокружение.

Часто: нистагм, тремор, бессонница.

Редко: асептический менингит.

Очень редко: ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз. Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с изначально присутствовавшей болезнью Паркинсона, и единичные сообщения о развитии экстрапирамидных симптомов и хореоатетоза у пациентов без данного заболевания.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: диплопия, нечеткое зрение.

Редко: конъюнктивит.

Желудочно-кишечные нарушения

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Редко: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: тубулоинтерстициальный нефрит*.

* может возникнуть при увеите.

Только при эпилепсии

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: повышение частоты судорожных припадков

Передозировка

Симптомы

При приеме доз, превышающих в 10–20 раз максимальные терапевтические, были зарегистрированы случаи с летальным исходом. Передозировка проявлялась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения 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.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

Было обнаружено, что уридин-5'-дифосфо (УДФ-)-глюкуронилтрансферазы (УГТ) являются ферментами, отвечающими за метаболизм ламотриджина. Поэтому лекарственные препараты, которые являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации, могут влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), которые также, как известно, являются индукторами УГТ, могут также усиливать метаболизм ламотриджина. Отсутствуют доказательства того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование изоферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно, и маловероятно, что он имеет клинически значимые последствия.

Лекарственные препараты, которые, как было продемонстрировано, оказывают клинически значимое влияние на концентрацию ламотриджина, перечислены в таблице 6. Кроме того, в этой таблице перечислены лекарственные препараты, которые, как было показано, оказывают незначительное влияние на концентрацию ламотриджина или не оказывают его вообще. Обычно не следует ожидать, что совместное применение таких лекарственных препаратов приведет к каким-либо клиническим последствиям. Однако следует уделить внимание пациентам с эпилепсией, особенно чувствительной к колебаниям концентрации ламотриджина.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

Препараты, увеличивающие концентрацию ламотриджина	Препараты, уменьшающие концентрацию ламотриджина	Препараты, не оказывающие незначительное или не оказывающие влияние на концентрацию ламотриджина
Вальпроаты	Атазанавир/ритонавир, карбамазепин, лопинавир/ритонавир, примидон, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел	Арипипразол, бупропион, габапентин, зонисамид, лакосамид, леветирацетам, препараты лития, окскарбазепин, оланзапин, парацетамол, перампанел, прегабалин, топирамат, фелбамат

Указания по дозированию препарата см. в разделе «Способ применения и дозы»; для женщин, принимающих гормональные контрацептивы, также см. подраздел «Гормональные контрацептивы» в разделе «Особые указания».

Взаимодействия с противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза. Определенные ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют изоферменты цитохрома P450, также индуцируют УГТ и, таким образом, ускоряют метаболизм ламотриджина. Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти нежелательные явления обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но результат снижения доз не изучался.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев при применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина.

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

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

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

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

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

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

Одновременное применение лакосамида (200, 400 или 600 мг/сутки) не влияло на концентрацию ламотриджина в плазме крови в плацебо-контролируемых клинических исследованиях с участием пациентов с парциальными припадками.

В объединенном анализе данных трех плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых изучали дополнительное применение перампанела у пациентов с парциальными припадками и первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, наиболее высокая изученная доза перампанела (12 мг/сут) приводила к повышению клиренса ламотриджина менее чем на 10 %.

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

Взаимодействие с другими психотропными препаратами

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

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

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24 % и 20 %, соответственно. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

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

При этом отмечалась сонливость:

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

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

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

Взаимодействия с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев отмечено, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела в одной таблетке, вызывал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52 % и 39 %, соответственно. В течение недели, свободной от приема препарата (т. е. при недельном перерыве в приеме контрацептива), наблюдалось постепенное повышение концентрации ламотриджина в сыворотке крови, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в среднем примерно в 2 раза выше, чем в период совместного приема.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

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

Взаимодействия с другими препаратами

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

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

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

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев парацетамол в дозе 1 г (четыре раза в день) снижал AUC и C_{min} ламотриджина в плазме крови в среднем на 20 % и 25 % соответственно.

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

Влияние на лабораторные показатели

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

Особые указания

Кожная сыпь

Имеются сообщения о нежелательных реакциях со стороны кожи, которые обычно возникали в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако также есть сообщения о высыпаниях тяжелого характера, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально угрожающие жизни кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). У взрослых пациентов, применяющих ламотриджин в рамках исследований в соответствии с общепринятыми рекомендациями, тяжелые кожные реакции развиваются с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000 пациентов). У пациентов с биполярными расстройствами при приеме ламотриджина частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

По имеющимся данным, полученным в нескольких исследованиях по оценке применения ламотриджина, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100 детей. У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии. Кроме того, общий риск развития сыпи, по всей видимости, в значительной мере связан с:

– высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы во время терапии ламотриджином;

– одновременным применением вальпроата.

Также необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) после применения ламотриджина у пациентов с таким анамнезом была в три раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть немедленно осмотрены врачом, и прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен, за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено из-за развития кожной реакции, связанной с применением ламотриджина, за исключением случаев, когда ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата очевидно превышает возможные риски. Сообщалось также, что сыпь может развиваться как часть лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), так же известный как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови, печени и почек и асептический менингит. Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться даже в отсутствие явных проявлений сыпи. При развитии подобных признаков и симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу, и если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин следует отменить.

Асептический менингит

Развитие асептического менингита является обратимым при отмене препарата в большинстве случаев, но возобновляется в ряде случаев при повторном назначении ламотриджина. Повторное применение приводит к быстрому возвращению симптомов, которые часто наблюдаются в более тяжелой форме. Ламотриджин не следует назначать повторно пациентам, у которых лечение ранее было отменено из-за развития асептического менингита, связанного с применением ламотриджина.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

У пациентов, принимающих ламотриджин, были зарегистрированы случаи развития ГЛГ. ГЛГ представляет собой синдром патологической активации иммунной системы, который может представлять угрозу для жизни. ГЛГ характеризуется такими клиническими признаками и симптомами, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, повышение сывороточной концентрации ферритина, гипертриглицеридемия и нарушения функции печени и свертывания крови. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения.

Необходимо немедленно обследовать пациентов, у которых развиваются указанные признаки и симптомы, и рассмотреть диагноз ГЛГ. Следует прекратить терапию ламотриджином, если другая причина развития симптомов не может быть установлена.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол + левоноргестрел (30 мкг +150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению концентрации ламотриджина в плазме крови. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев потребуется повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю приема неактивного препарата (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено сильнее, если увеличение дозы ламотриджина будет проводиться за несколько дней до приема или в период приема неактивного препарата.

Медицинские работники должны владеть клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку в большинстве случаев это потребует коррекции дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, однако они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 здоровых добровольцев совместное применение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (содержащего этинилэстрадиол и левоноргестрел) приводило к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых женщин, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Поэтому женщины, принимающие ламотриджин, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность воздействия препарата на метаболизм фолатов при его длительном применении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывает существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов и концентрации фолатов в сыворотке крови или эритроцитах при длительности применения препарата до 1 года, а также не вызывает существенных изменений концентрации фолатов в эритроцитах при длительности применения препарата до 5 лет.

Влияние ламотриджина на субстраты переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2)

Ламотриджин является ингибитором канальцевой секреции посредством белков- переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2). Это может привести к повышению плазменной концентрации некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом почками. Совместное применение ламотриджина и субстратов ОСТ 2 с узким терапевтическим диапазоном, например, дофетилида, не рекомендуется.

Почечная недостаточность

Однократное назначение ламотриджина пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности не выявило значительных изменений концентрации ламотриджина в плазме крови. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Нельзя назначать препарат Ламотриджин Канон пациентам, уже получающим другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача.

Бругадоподобные изменения на ЭКГ

Очень редко на фоне применения ламотриджина наблюдалось развитие бругадоподобных изменений на ЭКГ, однако причинно-следственная связь с применением ламотриджина не установлена. Поэтому перед применением ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада следует тщательно рассмотреть возможность такого лечения.

Эпилепсия

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других ПЭП, может спровоцировать рецидив судорог. Если состояние пациента не требует резкого прекращения терапии в связи с угрозой безопасности пациента (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение 2-х недель. Имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с летальным исходом. Подобные случаи наблюдались на фоне применения ламотриджина.

Суицидальный риск

Симптомы депрессии и/или биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Также было показано, что пациенты с эпилепсией и биполярным расстройством находятся в группе высокого риска суицидов. У 25–50 % пациентов с биполярным расстройством наблюдалась хотя бы одна суицидальная попытка; у таких пациентов может отмечаться усугубление симптомов депрессии и/или появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность), независимо от приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин. Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотриджин) также показал незначительное увеличение суицидального риска. Механизм развития данного риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска суицида при применении ламотриджина. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении таких симптомов.

Биполярное аффективное расстройство

Клиническое ухудшение у пациентов с биполярным аффективным расстройством

У пациентов с биполярным расстройством, получающих ламотриджин, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, молодые пациенты и пациенты с выраженным суицидальным мышлением до начала терапии находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения; такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения на предмет любых ухудшений состояния пациентов (включая появление новых симптомов) и/или появления суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов. Следует рассмотреть возможность внесения изменений в режим терапии, включая возможность отмены препарата, у пациентов, у которых наблюдается клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом и ранее не отмечались.

Лактоза

Данный лекарственный препарат содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

Дети

Лечение антидепрессантами сопровождается увеличением риска суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с клинической депрессией и другими психическими нарушениями.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную зрительно-моторную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах ламотриджина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем сесть за руль автомобиля или управлять механизмами, пациенты должны оценить влияние ламотриджина на свое состояние.

Так как эффект всех противоэпилептических средств характеризуется индивидуальной вариабельностью, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности водить автомобиль.

Форма выпуска

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.

Дозировки 25 мг и 50 мг: по 10 или 30 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 1, 2 контурных ячейковых упаковки по 30 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Дозировка 100 мг: по 10 или 15 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной или ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3 контурных ячейковых упаковки по 10 таблеток или по 2, 4 контурных ячейковых упаковки по 15 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 25 °С во вторичной упаковке (пачке картонной).

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять по истечении срока годности.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту

Владелец регистрационного удостоверения/Организация, принимающая претензии потребителей

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация.

141100, Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, д. 105

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

Электронный адрес: safety@canonpharma.ru

Получить дополнительные данные о препарате, направить претензию на его качество, безопасность, сообщить о нежелательных лекарственных реакциях можно по телефону: + 7 (800) 700-59-99 (бесплатная линия 24 часа) или на сайте www.canonpharma.ru в разделе «Политика в области качества» - «Безопасность препаратов».

Производитель

ЗАО «Канонфарма продакшн», Российская Федерация.

Производство готовой лекарственной формы:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Первичная упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Вторичная (потребительская) упаковка:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 16

Выпускающий контроль качества:

Московская обл., г.о. Щёлково, г. Щёлково, ул. Заречная, стр. 105Б, к. 11

Тел.: +7 (495) 797-99-54.

www.canonpharma.ru