«УТВЕРЖДЕНО»
Фармакологический комитет
Государственного учреждения
«Центр безопасности фармацевтической продукции» Министерства здравоохранения Республики Узбекистан
«14» 05 2016г. № 8

ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛАНИСТОР®

Торговое название препарата: Ланистор®
Действующее вещество (МНН): ламотриджин
Лекарственная форма: таблетки
Состав:
Каждая таблетка содержит:
активное вещество: ламотриджин 25 мг, 50 мг, 100 мг;
вспомогательные вещества: лактозы моногидрат, микрокристаллическая целлюлоза (PH101), натрия крахмал гликолят (тип А), повидон (PVP K30), микрокристаллическая целлюлоза (PH102), магния стеарат и вода очищенная.
Описание: таблетки белого или почти белого цвета, круглые, плоские, со скошенными краями, непокрытые оболочкой, с гравировкой "К" на одной стороне и гладкие с другой стороны.
Фармакотерапевтическая группа: Нервная система. Противоэпилептические препараты. Другие противоэпилептические препараты. Ламотриджин.
Код АТХ: N03AX09

Фармакологические свойства
Фармакодинамика
Результаты фармакологических исследований предполагают, что ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов. Он подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата - нейротрансмиттера, играющего ключевую роль в генерации эпилептических припадков. Предполагается, что эти эффекты способствуют противосудорожной активности ламотриджина.
В то же время механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает своё терапевтическое действие при биполярном расстройстве, не были установлены, однако взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, вероятно, имеет важное значение.
Фармакодинамические эффекты
В исследованиях, разработанных для оценки влияния лекарственных средств на центральную нервную систему, результаты, полученные при применении ламотриджина в дозе 240 мг, у здоровых добровольцев, не отличались от плацебо, тогда как при применении 1000 мг фенитоина и 10 мг диазепама, существенно ухудшались зрительно-моторная координация и движения глаз, усиление непроизвольного покачивания тела и субъективных седативных эффектов.
В другом исследовании приём однократной пероральной дозы 600 мг карбамазепина значительно ухудшил зрительно-моторную координацию и движение глаз, одновременно усиливая как непроизвольное покачивание тела, так и частоту сердечных сокращений, тогда как результаты применения ламотриджина в дозах 150 мг и 300 мг не отличались от плацебо.
Исследование влияния ламотриджина на сердечную проводимость
Исследование на здоровых взрослых добровольцах оценивало влияние многократных доз ламотриджина (до 400 мг/день) на сердечную проводимость, оцениваемую с помощью 12-

канальной ЭКГ. Не было клинически значимого влияния ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Профилактика эпизодов перепада настроения у пациентов с биполярным расстройством

Эффективность ламотриджина для профилактики эпизодов мании и депрессии у пациентов с биполярным расстройством I типа оценивались в двух исследованиях.

Исследование SCAB2003 было многоцентровым, двойным слепым, двойным замаскированным, контролируемым с помощью плацебо и препаратов лития, рандомизированным с оценкой приёма фиксированной дозы для длительной профилактики ремиссии и рецидива депрессии и/или маниакальных настроений у пациентов с биполярным расстройством I типа, которые недавно имели или имеют в настоящее время депрессивный эпизод тяжёлой степени.

После стабилизации состояния, с использованием монотерапии ламотриджином или вспомогательной терапии, пациенты были распределены при помощи рандомизации в одну из пяти групп лечения: ламотриджин (50, 200, 400 мг/день), препараты лития (уровень в сыворотке крови - от 0,8 до 1,1 ммоль/л) или плацебо в течении максимально 76 недель (18 месяцев). Основным конечным показателем было «Время вмешательства в связи возникновением эпизода мании и депрессии (ВРЕМЯ)», где под вмешательством понималась дополнительная фармакотерапия или электросудорожная терапия (ЭСТ). Исследование SCAB2006 имело аналогичный дизайн, как исследование SCAB2003, но отличалось от исследования SCAB2003 оценкой гибкой дозировки ламотриджина (от 100 до 400 мг/сут) и включало пациентов с биполярным расстройством I типа, которые недавно или в настоящее время испытывают маниакальный эпизод. Результаты приведены ниже в таблице 1.

Таблица 1.

Резюме результатов исследований эффективности ламотриджина в профилактике эпизодов перепада настроения у пациентов с биполярным расстройством I типа

«Соотношение» пациентов, не имевших эпизодов на 76 неделе						
	Исследование SCAB2003 Биполярное расстройство I			**Исследование SCAB2006 Биполярное расстройство I**		
Включение критерия	Депрессивный эпизод тяжёлой степени			Депрессивный эпизод тяжёлой степени		
	Ламотриджин	Литий	Плацебо	Ламотриджин	Литий	Плацебо
Без вмешательства	0.22	0.21	0.12	0.17	0.24	0.04
Значение Р, логарифмический ранговый критерий	0.004	0.006	-	0.023	0.006	-
Без признаков депрессии	0.51	0.46	0.41	0.82	0.71	0.40
Значение Р, логарифмический ранговый критерий	0.047	0.209	-	0.015	0.167	-
Без признаков мании	0.70	0.86	0.67	0.53	0.64	0.37
Значение Р, логарифмическ	0.339	0.026	-	0.280	0.006	-

ий ранговый критерий						

В результате дополнительной оценки времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода в группе пациентов, принимавших ламотриджин, время до возникновения первого эпизода депрессии было значительно больше, чем у пациентов, принимавших плацебо. Различия в группах лечения по отношению ко времени возникновения эпизода мании/гипомании или смешанных эпизодов являлись статистически незначимыми.

Эффективность ламотриджина в сочетании с нормотимическими препаратами недостаточно изучена.

Пациенты детского возраста

Дети в возрасте от 1 до 24 месяцев

Эффективность и безопасность дополнительной терапии при парциальных приступах у пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев оценивалась в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании отмены. Лечение было начато у 177 пациентов с графиком титрования дозы, аналогичным таковому у детей в возрасте от 2 до 12 лет. Таблетки ламотриджина 2 мг являются самой низкой доступной дозировкой, поэтому стандартный график дозирования был адаптирован в некоторых случаях во время фазы титрования (например, путем приема таблетки 2 мг через день, когда расчетная доза была менее 2 мг). Уровни в сыворотке измерялись в конце 2-й недели титрования, и последующая доза либо уменьшалась, либо не увеличивалась, если концентрация превышала 0,41 мкг/мл, ожидаемую концентрацию у взрослых в этот момент времени. У некоторых пациентов в конце 2-й недели потребовалось снижение дозы до 90%.

Тридцать восемь пациентов, у которых наблюдался ответ (снижение частоты приступов> 40%), были рандомизированы в группу плацебо или продолжения приема ламотриджина. Доля субъектов с неэффективностью лечения составила 84% (16/19 субъектов) в группе плацебо и 58% (11/19 субъектов) в группе ламотриджина. Разница не была статистически значимой: 26,3%, ДИ95% -2,6% <> 50,2%, p=0,07.

В общей сложности 256 субъектов в возрасте от 1 до 24 месяцев подвергались воздействию ламотриджина в диапазоне доз от 1 до 15 мг/кг/день в течение до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет был аналогичен профилю у детей старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое ухудшение приступов (> =50%) чаще отмечалось у детей младше 2 лет (26%) по сравнению с детьми старшего возраста (14%).

Синдром Леннокса-Гасто

Данные по монотерапии при приступах, связанных с синдромом Леннокса-Гасто, отсутствуют.

Профилактика эпизодов перепадов настроения у детей (10–12 лет) и подростков (13–17 лет)

В многоцентровом, плацебо-контролируемом, двойном слепом, рандомизированном исследовании с отменой препарата, проводившимся в параллельных группах, оценивалась эффективность и безопасность применения ламотриджина IR в качестве дополнительной поддерживающей терапии для задержки эпизодов мании и депрессии у детей и подростков мужского и женского пола (в возрасте от 10 до 17 лет), у которых было диагностировано биполярное расстройство I типа и у которых биполярный эпизод перешел в стадию ремиссии или их состояние улучшилось во время лечения ламотриджином в сочетании с сопутствующими антипсихотическими или другими нормотимическими лекарственными средствами. Результат первичного анализа эффективности (время до наступления биполярного эпизода - TOBE) не достиг статистической значимости (p = 0,0717), таким образом, эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты анализа безопасности показали увеличение числа сообщений о суицидальном поведении среди

пациентов, получавших ламотриджин: 5% (4 пациента) в группе ламотриджина, в сравнении с плацебо – 0 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Фармакокинетика

Абсорбция

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрации в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приёма пищи, но степень абсорбции остаётся неизменной. Существуют значительные индивидуальные различия в максимальных концентрациях в равновесном состоянии, но в отношении одного человека концентрации редко меняются.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 55%. Маловероятно, что высвобождение препарата из связи с белками плазмы может приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92 до 1,22 л/кг.

Метаболизм

Установлено, что УДФ-глюкуронилтрансфераза участвует в метаболизме ламотриджина. В зависимости от дозы ламотриджин в незначительной степени запускает свой собственный метаболизм. Однако, данные, подтверждающие, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов, отсутствуют и взаимодействие ламотриджина с лекарственных препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P_{450}, маловероятно.

Выведение

У здоровых людей общий клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет приблизительно 30 мл/мин. Ламотриджин в основном метаболизируется с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% выводится из организма в неизменённом виде с мочой, и только около 2% продуктов метаболизма ламотриджина выводится с калом. Общий клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых людей составляет в среднем 33 часа (в диапазоне от 14 до 103 часов). В исследованиях с участием пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение среднего показателя общего клиренса препарата на 32% по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за пределы нормальных значений для общей популяции.

На период полувыведения ламотриджина в значительной степени влияет приём сопутствующих лекарственных средств. Средний период полувыведения сокращается примерно до 14 часов, при одновременном применении с лекарственными препаратами - индукторами глюкуронизации, такими как карбамазепин и фенитоин, и увеличивается в среднем приблизительно до 70 часов при совместном применении только с вальпроатом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Линейность

Фармакокинетика ламотриджина имеет линейный характер при приёме однократной дозы до 450 мг, максимальной исследованной дозы.

Особые группы пациентов

Пациенты детского возраста

Клиренс в зависимости от массы тела у детей выше, чем у взрослых, с наиболее высокими значениями у детей в возрасте до пяти лет. Период полувыведения ламотриджина у детей, обычно короче, чем у взрослых, со средним значением примерно 7 часов, при одновременном применении с такими индукторами ферментов, как карбамазепин и

фенитоин, и увеличением средних значений от 45 до 50 часов при совместном применении исключительно с вальпроатом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети от 2 до 26 месяцев

У 143 детей в возрасте от 2 до 26 месяцев, весом от 3 до 16 кг, клиренс уменьшался по сравнению с детьми более старшего возраста с той же массой тела, получавшими аналогичные пероральные дозы на кг массы тела, как и дети старше 2 лет. У детей младше 26 месяцев средний период полувыведения составлял 23 часа при применении в комбинации с лекарственными препаратами, индуцирующими ферменты, 136 часов при совместном применении с вальпроатом и 38 часов у пациентов, получавших лечение без индукторов/ингибиторов ферментов. В группе пациентов детского возраста от 2 до 26 месяцев клиренс препарата при пероральном приёме характеризовался высокой межиндивидуальной вариабельностью (47%). Прогнозируемые уровни концентрации в сыворотке крови у детей от 2 до 26 месяцев, в целом, находились в том же диапазоне, что и у детей старшего возраста, хотя более высокие значения C_{max}, вероятно, могут наблюдаться у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

Пациенты пожилого возраста

Результаты фармакокинетического анализа популяции как молодых, так и пожилых пациентов с эпилепсией, включённых в одни и те же исследования, не показали клинически значимых различий клиренса ламотриджина. После однократного приёма ламотриджина, общий клиренс уменьшился с 35 мл/мин в возрасте 20 лет и до 31 мл/мин в возрасте 70 лет. После 48 недель лечения снижение составило 10% от 41 до 37 мл/мин между группами молодых и пожилых пациентов. Кроме того, фармакокинетика ламотриджина изучали у 12 здоровых пожилых пациентов после приёма однократной дозы 150 мг. Среднее значение клиренса у пациентов пожилого возраста (0,39 мл/мин/кг) находится в пределах среднего значения клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), полученного в девяти исследованиях с участием лиц молодого и среднего возраста после однократного приёма доз от 30 до 450 мг.

Нарушение функции почек

Двенадцать добровольцев с хронической почечной недостаточностью, среди которых шесть человек, находящихся на гемодиализе, принимали ламотриджин в дозе 100 мг однократно. Средние значения клиренса составили 0,42 мл/мин/кг (хроническая почечная недостаточность), 0,33 мл/мин/кг (между процедурами гемодиализа) и 1,57 мл/мин/кг (во время гемодиализа), по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы крови составил 42,9 часов (хроническая почечная недостаточность), 57,4 часа (между процедурами гемодиализа) и 13,0 часов (во время гемодиализа) по сравнению с 26,2 часа у здоровых добровольцев. В среднем, примерно 20% (диапазон от 5,6 до 35,1) от количества ламотриджина, находящегося в организме, было выведено в течение 4-часового сеанса гемодиализа. В этой популяции пациентов первоначальная доза ламотриджина должны быть подобрана с учётом приёма сопутствующих лекарственных препаратов. Снижение поддерживающей терапевтической дозы может быть эффективным у пациентов со значительными нарушениями функции почек (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Особые указания»).

Нарушение функции печени

Было проведено фармакокинетическое исследование для оценки однократного применения ламотриджина у 24 пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и 12 здоровых добровольцев в группе контроля. Среднее значение общего клиренса ламотриджина составило 0,31, 0,24 или 0,10 мл/мин/кг у пациентов со степенью А, В или С (классификация по Чайлд — Пью) по классификации печёночной недостаточности соответственно, по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых добровольцев в группе

контроля. Как правило, начальная, повышенная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены у пациентов с умеренной или тяжелой степенью нарушения функции печени (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Показания к применению

Эпилепсия

Взрослые и подростки старше 13 лет

- Монотерапия или вспомогательная терапия эпилепсии, в частности парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические приступы.
- Приступы, связанные с синдромом Леннокса-Гасто. Препарат Ланистор® применяется в качестве дополнительной терапии, но может быть использован и как первичный противоэпилептический препарат (ПЭП), с которого следует начинать лечение синдрома Леннокса-Гасто.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет

- Дополнительное лечение парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические приступы и приступы, связанные с синдромом Леннокса-Гасто.
- Монотерапия типичных абсансных приступов.

Биполярное расстройство

Взрослые старше 18 лет

- Профилактика депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством I типа, у которых преимущественно наблюдаются депрессивные эпизоды (см. раздел «Фармакодинамика»).

Ланистор® не предназначен для лечения острых маниакальных или депрессивных эпизодов.

Способ применения и дозы

Ланистор® следует проглатывать целиком, не разжёвывая и не разламывая.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, для лечения детей с эпилепсией или пациентов с рецидивирующими припадками после резкой отмены) не соответствует целым таблеткам, то назначаемая доза равна меньшему количеству целых таблеток.

Повторное начало лечения

Когда пациенту, прекратившему лечение, назначают повторную терапию, нужно четко установить необходимость увеличения дозировки для достижения поддерживающей дозы, так как существует риск возникновения серьёзных кожных высыпаний из-за высокой начальной дозы и превышения рекомендованной схемы повышения дозы ламотриджина (см. раздел «Особые указания»). Чем больше интервал между временем приёма предыдущей дозы, тем больше внимания следует уделять схеме повышения дозировки до уровня поддерживающей дозы. Когда интервал после прекращения приёма ламотриджина превысил в 5 раз период полувыведения, дозу препарата Ланистор® обычно следует повышать до достижения поддерживающей дозы в соответствии с соответствующей схемой.

Не рекомендуется повторно начинать терапию препаратом Ланистор® если лечение было прекращено по причине появления сыпи, связанной с предшествующим применением ламотриджина. В таком случае при решении вопроса о повторном назначении препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и возможный риск.

Эпилепсия

Рекомендуемая схема повышения дозы и поддерживающая дозировка для взрослых и подростков старше 13 лет (приведены ниже в таблице 2) и для детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (таблица 3). Из-за риска появления сыпи, первоначальную дозировку ламотриджина и темп последующего повышения дозы не следует превышать (см. раздел «Особые указания»).

В случаях отмены сопутствующих противоэпилептических препаратов либо добавления других противоэпилептических препаратов (лекарственных средств) к схеме лечения ламотриджином, следует учитывать эффект их влияния на фармакокинетику ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Таблица 2.

Рекомендованная схема лечения эпилепсии у взрослых и подростков старше 13 лет

Схема лечения	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг/день (один раз в день)	50 мг/день (один раз в день)	100–200 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день). Для достижения поддерживающего состояния дозы могут быть увеличены максимально на 50–100 мг каждую неделю либо в течение двух недель до достижения оптимального терапевтического эффекта. Некоторым пациентам требовалось 500 мг/день для достижения ожидаемого терапевтического эффекта.
Вспомогательная терапия вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)			
Данную схему дозирования следует использовать при совместном приёме с вальпроатом без учёта применения любых других сопутствующих лекарственных препаратов	12.5 мг/день (доза 25 мг, назначаемая через день)	25 мг/день (один раз в день)	100–200 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день). Для достижения поддерживающего состояния дозы могут быть увеличены максимально на 25–50 мг каждую неделю либо в течение двух недель до достижения оптимального терапевтического эффекта.
Вспомогательная терапия индукторами глюкуронизации ламотриджина БЕЗ вальпроата			
Данную схему дозирования следует использовать без вальпроата, но с применением следующих лекарственных средств: *Фенитоин* *Карбамазепин* *Фенобарбитал*	50 мг/день (один раз в день)	100 мг/день (доза, разделённая на 2 приёма в день)	200–400 мг/день (доза, разделённая на 2 приёма в день). Для достижения поддерживающего состояния дозы могут быть увеличены максимально на 100 мг каждую неделю либо в течение двух недель до достижения оптимального терапевтического эффекта.

Примидон *Рифампицин* *Лопинавир/Ритонавир*			Некоторым пациентам требовалось 700 мг/день для достижения ожидаемого терапевтического эффекта.
Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина			
Этот режим дозирования должен применяться с другими лекарственными препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	25 мг/день (один раз в день)	50 мг/день (доза, разделённая на 2 приёма в день)	100–200 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день). Для достижения поддерживающего состояния дозы могут быть увеличены максимально на 50–100 мг каждую неделю или в течение двух недель до достижения оптимального терапевтического эффекта.
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно на данный момент (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), следует использовать схему дозирования, рекомендованную для ламотриджина при сопутствующем применении вальпроата.			

Таблица 3.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет - рекомендуемая схема лечения эпилепсии (общая суточная доза в мг/кг массы тела/день) *

Схема лечения	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансных приступов	0,3 мг/кг/день (один раз в день или в два приёма)	0,6 мг/кг/день (один раз в день или в два приёма)	1–15 мг/кг/день (один раз в день или в два приёма) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличивать максимум на 0,6 мг/кг/день каждые одну-две недели до достижения оптимального ответа, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/день
Вспомогательная терапия вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)			
Данную схему дозирования следует использовать при совместном приёме с вальпроатом без учёта применения любых других сопутствующих лекарственных препаратов	0,15 мг/кг/день (один раз в день)	0,3 мг/кг/день (один раз в день)	1–15 мг/кг/день (один раз в день или в два приёма) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличивать максимум на 0,3 мг/кг/день каждые одну-две недели до достижения оптимального ответа, при этом

			максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/день
Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. «Лекарственные взаимодействия»)			
Данную схему дозирования следует использовать без вальпроата, но с применением следующих лекарственных средств: *Фенитоин* *Карбамазепин* *Фенобарбитал* *Примидон* *Рифампицин* *Лопинавир/Ритонавир*	0,6 мг/кг/день (две разделенные дозы)	1,2 мг/кг/день (две разделенные дозы)	5–15 мг/кг/день (один раз в день или в два приема). Для достижения поддерживающей дозы можно увеличивать максимум на 1,2 мг/кг/день каждые одну-две недели до достижения оптимального ответа, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 400 мг/день
Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. «Лекарственные взаимодействия»)			
Этот режим дозирования должен применяться с другими лекарственными препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	0,3 мг/кг/день (один раз в день или в два приема)	0,6 мг/кг/день (один раз в день или в два приема)	1–10 мг/кг/день (один раз в день или в два приема) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличивать максимум на 0,6 мг/кг/день каждые одну-две недели до достижения оптимального ответа, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/день
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно на данный момент (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), следует использовать схему дозирования, рекомендованную для ламотриджина при сопутствующем применении вальпроата.			

* Если расчетную дозу ламотриджина невозможно получить с помощью целых таблеток, дозу следует округлить до ближайшей целой таблетки.

Для обеспечения поддержания терапевтической дозы необходимо контролировать вес ребенка и пересматривать дозу по мере изменения веса. Вероятно, что пациентам в возрасте от двух до шести лет потребуется поддерживающая доза на верхнем пределе рекомендуемого диапазона.

Если эпилептический контроль достигается с помощью дополнительного лечения, сопутствующие ПЭП могут быть отменены, а пациенты продолжат монотерапию препаратом Ланистор®.

Дети младше 2 лет

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности ламотриджина для дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет (см. раздел «Особые указания»). Данные у детей младше 1 месяца отсутствуют. Таким

образом, Ланистор® не рекомендуется для применения у детей младше 2 лет. Если на основании клинической необходимости все же принято решение о лечении, см. разделы «Особые указания», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».

Биполярное расстройство

Рекомендуемая схема повышения дозы и поддерживающая дозировка для взрослых старше 18 лет приведена ниже, в следующих таблицах. Эта схема перехода включает постепенное повышение дозы ламотриджина на протяжении шести недель до достижения поддерживающей дозы для стабилизации состояния (таблица 4), после чего приём других психотропных лекарственных средств и/или противоэпилептических препаратов может быть прекращён, в случае клинической целесообразности (таблица 5). Схема корректировки дозы после добавления других психотропных лекарственных средств и/или противоэпилептических препаратов, также представлена ниже (таблица 6). Из-за риска возникновения высыпаний начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать (см. раздел «Особые указания»).

Таблица 4.

Рекомендованная схема повышения дозы до достижения уровня суточной поддерживающей дозировки, необходимой для стабилизации состояния при лечении биполярного расстройства у взрослых пациентов старше 18 лет

Схема лечения	1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	5-я неделя	Намеченная доза стабилизации (6-я неделя) *
Монотерапия ламотриджином ИЛИ вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)				
Данную схему дозирования следует использовать с другими лекарственными препаратами, существенно не ингибирующими и не индуцирующими глюкуронизацию ламотриджина	25 мг/день (один раз в день)	50 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день)	100 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день)	200 мг/день - обычная намеченная доза для оптимального терапевтического эффекта (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день). Дозы в пределах 100–400 мг/день, используются в клинических исследованиях.
Вспомогательная терапия вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)				
Данную схему дозирования следует использовать с вальпроатом без учёта применения любых других сопутствующих лекарственных препаратов	12.5 мг/день (доза 25 мг, назначаемая через день)	25 мг/день (один раз день)	50 мг/день (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день)	100 мг/день - обычная намеченная доза для оптимального терапевтического эффекта (один раз в день или разделение дозы на 2 приёма в день). В зависимости от клинической эффективности может быть использована

				максимальная доза 200 мг/день.
Вспомогательная терапия индукторами глюкуронизации ламотриджина БЕЗ вальпроата (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)				
Данную схему дозирования следует использовать без вальпроата, но с применением следующих лекарственных средств: *Фенитоин* *Карбамазепин* *Фенобарбитал* *Примидон* *Рифампицин* *Лопинавир/Ритонавир*	50 мг/день (один раз в день)	100 мг/день (доза, разделённая на 2 приёма в день)	200 мг/день (доза, разделённая на 2 приёма в день)	На 6-й неделе - 300 мг/день, при необходимости увеличивая обычную намеченную дозу на 7-й неделе до 400 мг/день, для достижения оптимального терапевтического эффекта (доза, разделённая на 2 приёма в день)
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно на данный момент (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), следует использовать такую схему повышения дозы, как рекомендуется при совместном применении ламотриджина и вальпроата.				

* В зависимости от клинической эффективности намеченная доза необходимая для стабилизации состояния будет меняться.

Таблица 5.

Схема поддержания общей суточной дозы ламотриджина, необходимой для стабилизации состояния при лечении биполярного расстройства у взрослых пациентов старше 18 лет, после отмены сопутствующих лекарственных препаратов

Как только намеченная суточная поддерживающая доза, необходимая для стабилизации состояния, достигнута, другие лекарственные препараты могут быть отменены как показано ниже:

Схема лечения	Текущая стабилизационная доза ламотриджина (до начала отмены)	1-я неделя (начало отмены)	2-я неделя	3-я неделя и далее*
Отмена вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), зависит от первоначальной дозы ламотриджина				
После отмены вальпроата, удваивают стабилизационную дозу ламотриджина, не превышая увеличение более, чем 100 мг/неделя	100 мг/день	200 мг/день	Поддерживают данную дозу (200 мг/день) (доза, разделённая на 2 приёма в день)	
	200 мг/день	300 мг/день	400 мг/день	Поддерживают данную дозу (400 мг/день)
Отмена индуктора глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), зависит от первоначальной дозы ламотриджина				
Данную схему дозирования следует использовать после	400 мг/день	400 мг/день	300 мг/день	200 мг/день
	300 мг/день	300 мг/день	225 мг/день	150 мг/день

отмены следующих лекарственных средств: *Фенитоин* *Карбамазепин* *Фенобарбитал* *Примидон* *Рифампицин* *Лопинавир/Ритонавир*				
	200 мг/день	200 мг/день	150 мг/день	100 мг/день
Отмена лекарственных препаратов, существенно НЕ ингибирующих и НЕ индуцирующих глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)				
Данную схему дозирования следует использовать при отмене других лекарственных препаратов, существенно не ингибирующих и не индуцирующих глюкуронизацию ламотриджина	Поддерживают приём намеченной дозировки, достигнутой в процессе постепенного повышения дозы (200 мг/день; доза, разделённая на 2 приёма в день) (диапазон доз 100–400 мг/день)			
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно на данный момент (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), схемой дозирования, рекомендованной для ламотриджина является поддерживание существующей дозы и её коррекция, на основе клинической эффективности.				

* Если необходимо доза может быть увеличена до 400 мг/день.

Таблица 6.

Схема корректировки суточной дозы ламотриджина при лечении биполярного расстройства у взрослых пациентов старше 18 лет после добавления других лекарственных препаратов

Не существует клинического опыта корректировки суточной дозы ламотриджина после добавления других лекарственных препаратов. Однако, основываясь на данных о взаимодействии лекарственных средств, можно рекомендовать следующую схему:

Схема лечения	Существующая стабилизационная доза ламотриджина (до добавления)	1-я неделя (начало добавления)	2-я неделя	3-я неделя и далее
Добавление вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), зависит от первоначальной дозы ламотриджина				
Данную схему дозирования следует использовать, при добавлении вальпроата без учёта любых других сопутствующих	200 мг/день	100 мг/день	Поддерживают данную дозу (100 мг/день)	
	300 мг/день	150 мг/день	Поддерживают данную дозу (150 мг/день)	
	400 мг/день	200 мг/день	Поддерживают данную дозу (200 мг/день)	

лекарственных препаратов				
Добавление индуктора глюкуронизации ламотриджина пациентам, которые НЕ принимают вальпроат (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), зависит от первоначальной дозы ламотриджина				
Данную схему дозирования следует использовать без вальпроата, но с добавлением следующих лекарственных средств: *Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Примидон Рифампицин Лопинавир /Ритонавир*	200 мг/день	200 мг/день	300 мг/день	400 мг/день
	150 мг/день	150 мг/день	225 мг/день	300 мг/день
	100 мг/день	100 мг/день	150 мг/день	200 мг/день
Добавление лекарственных препаратов, существенно НЕ ингибирующих и НЕ индуцирующих глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»)				
Данную схему дозирования следует использовать с другими лекарственными препаратами, существенно не ингибирующими и не индуцирующими глюкуронизацию ламотриджина	Поддерживают приём намеченной дозировки, достигнутой в процессе постепенного повышения дозы (200 мг/день; диапазон доз 100–400 мг/день)			
Пациентам, принимающим лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно на данный момент (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»), следует применять схему дозирования ламотриджина рекомендованную при сопутствующем приёме вальпроата.				

Прекращение приёма препарата Ланистор® у пациентов с биполярным расстройством

В клинических исследованиях не наблюдалось увеличения частоты, тяжести или типа побочных реакций после внезапной отмены ламотриджина по сравнению с плацебо. Поэтому, пациенты могут прекратить приём препарата Ланистор® без постепенного снижения дозы.

Дети и подростки до 18 лет

Ламотриджин не рекомендуется для применения у детей и подростков до 18 лет, так как результаты рандомизированного исследования с отменой лечения, не продемонстрировали значительной эффективности и показали повышенную частоту случаев суицида (см. раздел «Особые указания»).

Общие рекомендации по дозированию препарата Ланистор® для особых групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

Применение комбинации «этинилэстрадиол/левоноргестрел» (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина примерно в два раза, что приводит к снижению уровня концентрации препарата. После титрования для достижения максимального

терапевтического эффекта могут потребоваться более высокие (в два раза) поддерживающие дозы ламотриджина. Наблюдалось двукратное увеличение уровней ламотриджина в течение недели, свободной от приёма контрацептива. Поскольку дозозависимые побочные эффекты не могут быть исключены, следует учитывать необходимость использования в качестве метода выбора непрерывную гормональную контрацепцию без свободной недели или негормональный способ контрацепции (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»).

Начало приема гормональных контрацептивов у пациенток, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимают индукторы глюкуронизации ламотриджина

Поддерживающая доза ламотриджина в большинстве случаев должна быть увеличена в два раза (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»). С момента начала применения гормональной контрацепции рекомендуется, в зависимости от индивидуального клинического эффекта, увеличивать дозу ламотриджина на 50–100 мг/сут каждую неделю. Не рекомендуется превышать данные пределы в случае отсутствия клинического ответа при увеличении дозы ламотриджина. Определение концентрации ламотриджина в сыворотке крови до и после начала применения гормональных контрацептивов может рассматриваться как подтверждение того, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. При необходимости доза ламотриджина должна быть скорректирована. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы по схеме, включающей недельный перерыв («неделя без приёма контрацептива»), мониторинг уровня ламотриджина в сыворотке крови следует проводить в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приёма. Учитывая это, следует использовать в качестве метода выбора контрацепцию без недели перерыва - непрерывную гормональную контрацепцию, или негормональные способы контрацепции (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»).

Прекращение приёма гормональных контрацептивов у пациенток, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимают индукторы глюкуронизации ламотриджина

Поддерживающая доза ламотриджина в большинстве случаев должна быть уменьшена на 50% (см. разделы «Лекарственные взаимодействия» и «Особые указания»). Рекомендуется постепенно уменьшать суточную дозу ламотриджина на 50–100 мг в неделю (не более 25% от общей суточной дозы в неделю) в течение 3 недель, ориентируясь на клинический ответ на лечение. Определение концентрации ламотриджина в сыворотке крови до и после прекращения приёма гормональных контрацептивов может рассматриваться как подтверждение того, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. У женщин, которые хотят прекратить приём гормонального контрацептива по схеме, включающей недельный перерыв применения («неделя без приёма контрацептива»), мониторинг уровня ламотриджина в сыворотке крови следует проводить в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приёма. Определение концентрации ламотриджина в сыворотке крови не должно проводиться в течение первой недели после постоянного прекращения гормональной контрацепции.

Начало применения ламотриджина у пациенток, которые уже принимают гормональные контрацептивы

Повышение дозы ламотриджина должно проводиться в соответствии с рекомендованной схемой, представленной в таблицах выше.

Начало и прекращение применения гормональных контрацептивов у пациенток, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и ПРИНИМАЮТ индукторы глюкуронизации ламотриджина

Корректировка рекомендуемой поддерживающей дозы ламотриджина не требуется.

Применение с атазанавиром/ритонавиром

При добавлении ламотриджина к существующей терапии атазанавиром/ритонавиром не требуется никаких корректировок к рекомендуемой схеме повышения дозы ламотриджина. У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации, может потребоваться увеличить дозу ламотриджина, если добавляется лечение атазанавиром/ритонавиром, или уменьшить, если применение атазанавира/ритонавира прекращают. Для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина контроль концентрации препарата в плазме крови следует проводить до и в течение 2 недель после начала или отмены приёма атазанавира/ритонавира (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Применение с лопинавиром/ ритонавиром

При добавлении ламотриджина к существующей терапии лопинавиром/ритонавиром не требуется никаких корректировок рекомендуемой схемы повышения дозы ламотриджина. У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации, может потребоваться увеличить дозу ламотриджина, если добавляется лечение лопинавиром/ритонавиром, или уменьшить, если приём лопинавира/ритонавира прекращают. Для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина контроль концентрации препарата в плазме крови следует проводить до и в течение 2 недель после начала или отмены приёма лопинавира/ритонавира (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Корректировка рекомендуемой схемы дозирования не требуется. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе существенно не отличается от таковой у пациентов младшего возраста (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции почек

Следует проявлять осторожность при назначении препарата Ланистор® пациентам с почечной недостаточностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы ламотриджина должны подбираться с учётом приёма сопутствующих лекарственных препаратов. Для пациентов со значительными нарушениями функции почек уменьшенные поддерживающие дозы могут быть эффективными (см. разделы «Особые указания» и «Фармакокинетика»).

Печёночная недостаточность

Обычно, начальную дозу, увеличение дозы и поддерживающую дозы необходимо уменьшить примерно на 50% у пациентов с умеренной (шкала Чайлда-Пью, класс В) и на 75% - с тяжёлым (шкала Чайлда-Пью, класс С) нарушением функций печени. Увеличение дозы и поддерживающая доза корректируются в соответствии с клиническим эффектом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочные действия

Основываясь на доступных данных контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта применения ламотриджина при эпилепсии и биполярном расстройстве, были выявлены нежелательные эффекты, которые приведены в таблице ниже. Категории частоты приведены на основе данных контролируемых клинических исследований и помечены символом †, в случаях монотерапии эпилепсии, и символом §, в случаях лечения биполярного расстройства. В тех случаях, когда имеется различие

категорий частоты данных клинических исследований, полученных при эпилепсии и данных, полученных при биполярным расстройстве, в таблице представлена усреднённая частота. Причём там, где отсутствовали данные контролируемого клинического исследования, категории частоты были получены по результатам другого клинического опыта.

Для классификации нежелательных явлений используется следующая градация: очень часто (≥1/10); часто (≥1/100 до <1/10); нечасто (≥1/1000 до <1/100); редко (≥1/10 000 до <1/1000); очень редко (<1/10 000), неизвестно (не может быть оценена по имеющимся данным).

Системный класс органов	**Побочное действие**	**Частота**
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Гематологические нарушения[1], включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз.	Очень редко
	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (см. раздел «Особые указания»)	Очень редко
	Лимфаденопатия [1], псевдолимфома	Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Синдром гиперчувствительности [2]	Очень редко
	Гипогаммаглобулинемия	Неизвестно
Психические расстройства	Агрессия, раздражительность	Часто
	Спутанность сознания, галлюцинации, тики (моторные и/или фонические тики)	Очень редко
	Ночные кошмары	Неизвестно
Нарушение со стороны нервной системы	Головная боль † §	Очень часто
	Сонливость † §, головокружение † §, тремор †, бессонница †, ажитация §	Часто
	Атаксия †	Нечасто
	Нистагм †	Редко
	Неустойчивость, двигательные нарушения, обострение болезни Паркинсона[3], экстрапирамидные эффекты, хореоатетоз †, учащение приступов	Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия †, помутнение поля зрения †	Нечасто
	Конъюнктивит	Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота †, рвота †, диарея †, сухость во рту §	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печёночная недостаточность, печёночная дисфункция [4], повышение показателей функциональных печёночных проб	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Кожная сыпь [5] † §	Очень часто
	Алопеция, реакция фоточувствительности	Нечасто
	Синдром Стивенса–Джонсона §	Редко
	Токсический эпидермальный некролиз	Очень редко
	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами [2]	Очень редко
	Артралгия §	Часто

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Волчаночноподобные реакции	Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Тубулоинтерстициальный нефрит, синдром тубулоинтерстициального нефрита и увеита	Неизвестно
Общие нарушения и реакции в месте введения	Ощущение усталости [†], боль [§], боль в спине [§]	Часто

Описание выбранных побочных реакций

[1] Гематологические отклонения и увеличение лимфатических узлов могут быть связаны или не связаны с синдромом лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)/гиперчувствительностью (см. разделы «Особые указания» и «*Нарушения со стороны иммунной системы*»).

[2] О кожной сыпи также сообщалось как о части синдрома лекарственной гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая повышение температуры тела, лимфаденопатию, отёк лица, гематологические отклонения и нарушения функции печени. Синдром может быть разной степени тяжести и может, редко, приводить к ДВС-синдрому и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления лекарственной гиперчувствительности (например, повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов) могут проявляться даже до появления сыпи. В случае появления таких признаков и симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу, а прием препарата Ланистор® необходимо прекратить, если альтернативная этиология не может быть установлена (см. раздел «Особые указания»).

[3] Эти эффекты были зарегистрированы в ходе другого клинического опыта.

Сообщалось, что ламотриджин может ухудшить симптомы паркинсонизма у пациентов с существующей болезнью Паркинсона, а также имеются отдельные сообщения об экстрапирамидных эффектах и хореоатетозе у пациентов без этой предшествовавшей патологии.

[4] Печеночная дисфункция обычно наблюдается в связи с реакциями гиперчувствительности, но были зарегистрированы отдельные случаи без явных признаков гиперчувствительности.

[5] В клинических исследованиях у взрослых, кожная сыпь наблюдалась у 8–12% пациентов, принимавших ламотриджин и у 5–6% пациентов, принимавших плацебо. Кожная сыпь привела к прекращению лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, как правило, была макулопапулёзного характера, обычно, появлялась в течение восьми недель после начала лечения и регрессировала после прекращения приёма препарата (см. раздел «Особые указания»).

Сообщалось также о проявлениях серьёзных кожных реакций, потенциально представляющих угрозу для жизни, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Несмотря на то, что большинство пациентов выздоравливает после отмены приёма ламотриджина, у некоторых их них остаётся необратимое рубцевание, и, в редких случаях, эти симптомы приводили к летальному исходу (см. раздел «Особые указания»).

Общий риск возникновения кожных высыпаний, очевидно, тесно связан со следующими факторами:

- Высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендованной схемы увеличения дозы препарата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

- Сопутствующее применение вальпроата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сообщалось о снижении плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получающих ламотриджин длительное время. Механизм, с помощью которого ламотриджин влияет на метаболизм костей не идентифицирован.

Противопоказания

Гиперчувствительность к активному веществу или любому из вспомогательных компонентов в составе.

Лекарственные взаимодействия

Исследования взаимодействия проводились только у взрослых.

Уридин 5'-дифосфо (UDP) глюкуронилтрансфераза (UGT) была идентифицирована как фермент, ответственная за метаболизм ламотриджина. Препараты, которые индуцируют или ингибируют глюкуронирование, могут, таким образом, влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы изофермента цитохрома P_{450} 3A4 (CYP3A4), которые также известны тем, что индуцируют UGT, могут также усиливать метаболизм ламотриджина. Нет никаких доказательств того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование ферментов цитохрома P_{450}. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но эффект незначительный и вряд ли будет иметь клинические последствия.

Те препараты, которые, как было продемонстрировано, оказывают клинически значимое влияние на концентрацию ламотриджина, перечислены в Таблице 7. Конкретные рекомендации по дозировке для этих препаратов приведены в разделе «Способ применения и дозы». Кроме того, в этой таблице перечислены те препараты, которые, как было показано, оказывают незначительное или не оказывают никакого влияния на концентрацию ламотриджина. Совместное применение таких препаратов, как правило, не должно приводить к какому-либо клиническому воздействию. Однако следует учитывать пациентов, у которых эпилепсия особенно чувствительна к колебаниям концентрации ламотриджина.

Таблица 7.

Влияние других лекарственных средств на глюкуронизацию ламотриджина

Лекарственные средства, повышающие концентрацию ламотриджина	**Лекарственные средства, снижающие концентрацию ламотриджина**	**Лекарственные средства, которые оказывают незначительное влияние или не оказывают никакого влияния на концентрацию ламотриджина**
Вальпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир /ритонавир	Топирамат
	Комбинация «этинилэстрадиол / левоноргестрел» *	Зонисамид
	Атазанавир / ритонавир*	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол
		Лакосамид
		Перампанел

		Парацетамол

* см. раздел «Способ применения и дозы», а для женщин, принимающих гормональные контрацептивы, см. также *Пероральные контрацептивы* в разделе «Особые указания».

Взаимодействие с противоэпилептическими препаратами

Вальпроат, который ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает средний период полувыведения ламотриджина почти в два раза. У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатом, следует соблюдать соответствующую схему лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон) наряду с цитохромом P_{450} также индуцируют UGT, и поэтому ускоряют метаболизм препарата. У пациентов, получающих сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном, следует соблюдать соответствующую схему лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны центральной нервной системы, которые включают головокружение, атаксию, диплопию, помутнение поля зрения и тошноту у пациентов, принимавших карбамазепин одновременно с ламотриджином. Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы карбамазепина. Подобные эффекты наблюдались и при исследовании одновременного применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, однако влияние уменьшения дозы не исследовалось.

Имеются литературные данные относительно снижения уровня ламотриджина при его совместном применении с окскарбазепином. Однако, в исследовании на здоровых взрослых добровольцах, получавших дозу ламотриджина 200 мг и окскарбазепина 1200 мг, было установлено, что окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин, в свою очередь, не изменял метаболизм окскарбазепина. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, следует применять схему лечения со вспомогательной терапией без вальпроата и без индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании на здоровых добровольцах было установлено, что совместное применение фелбамата (1200 мг два раза в день) с ламотриджином (100 мг два раза в день в течение 10 дней) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина.

Потенциальное лекарственное взаимодействие между леветирацетамом и ламотриджином было изучено путём оценки уровня концентраций обеих препаратов в сыворотке крови во время плацебо-контролируемых клинических исследований. Согласно этим данным, ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама, а леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина.

Равновесная концентрация ламотриджина в плазме крови не изменяется при одновременном применении с прегабалином (200 мг, 3 раза в день). Фармакокинетического взаимодействия между ламотриджином и прегабалином нет.

Топирамат не влияет на плазменную концентрацию ламотриджина. Применение ламотриджина на 15 % увеличивает концентрацию топирамата.

По данным исследования, совместное применение зонисамида (200–400 мг/сут) с ламотриджином (150–500 мг/сут) для лечения эпилепсии в течение 35 дней не оказывало существенного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

Концентрация ламотриджина в плазме не была затронута сопутствующим приёмом лакосамида (200, 400 или 600 мг/день) в плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с парциальными приступами.

В объединенном анализе данных трёх плацебо-контролируемых клинических исследований, изучающих дополнительный приём перампанела у пациентов с

парциальными и первично-генерализованными тонико-клоническими приступами, самая высокая исследованная доза перампанела (12 мг/день) увеличила клиренс ламотриджина менее чем на 10%.

Хотя описаны случаи изменения концентрации других противоэпилептических препаратов в плазме крови, контрольные исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих противоэпилептических средств. Данные исследований *in vitro* показывают, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты из их связей с белками.

Взаимодействия с другими психотропными лекарственными средствами

При одновременном приёме 100 мг/сут ламотриджина и 2 г безводного глюконата лития, которые применяли 2 раза в сутки в течение 6 дней у 20 пациентов, фармакокинетика лития не изменилась.

Многократный пероральный приём бупропиона не имел статистически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина в исследовании на 12 пациентах, и только привёл к незначительному увеличению значения площади под кривой «концентрация-время» (AUC) глюкуронида ламотриджина.

В исследовании на здоровых взрослых добровольцах 15 мг оланзапина уменьшали значения AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно. Эффект такой величины обычно не считается клинически значимым. Применение ламотриджина в дозе 200 мг не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Многократный пероральный приём ламотриджина в дозе 400 мг в день не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона, применяемого в разовой дозе 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев. После совместного применения рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина, 12 из 14 добровольцев сообщали о случаях состояния сонливости по сравнению с 1 из 20 добровольцев при применении только рисперидона. Не установлено ни одного случая сонливости при применении только ламотриджина.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (100-400 мг/сут), дозы арипипразола были увеличены с 10 мг/день до намеченных 30 мг/сут в течение 7 дней с продолжением приёма один раз в день в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10% значений C_{max} и AUC ламотриджина.

Эксперименты показали, что совместная инкубация *in vitro* амитриптилина, бупропиона, клоназепама, галоперидола или лоразепама с ламотриджином вызывала лишь минимальное ингибирование образования первичного метаболита ламотриджина, 2-N-глюкуронида. Эти эксперименты также показали, что метаболизм ламотриджина вряд ли будет ингибироваться клозапином, флуоксетином, фенелзином, рисперидоном, сертралином или тразодоном. Кроме того, исследование метаболизма буфуралола с использованием микросомальных препаратов печени человека показало, что ламотриджин не уменьшает клиренс лекарственных препаратов, метаболизирующихся преимущественно CYP2D6.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании у 16 женщин добровольцев, которые принимали комбинацию перорального контрацептива в дозировке 30 мкг этинилэстрадиол/150 мкг левоноргестрела, было отмечено примерно двукратное увеличение клиренса ламотриджина после перорально приёма, что, в свою очередь, привело уменьшению значений AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. Концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно увеличивалась в течение недельного перерыва (неделя свободная от приёма

перорального контрацептива), достигая концентрации к концу недельного перерыва в среднем примерно в 2 раза выше, чем при совместном применении препаратов (см. раздел «Особые указания»).

В случае совместного применения ламотриджина с гормональными контрацептивами не нужно корректировать дозу на этапе повышения доз препарата. Однако поддерживающая доза ламотриджина должна быть увеличена или уменьшена, в большинстве случаев, в начале или при отмене применения гормональных контрацептивов (см. «Способ применения и дозы»).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 женщин добровольцев, неизменная доза 300 мг ламотриджина не влияла на фармакокинетику этинилэстрадиола, компонента, комбинированного перорального контрацептивного средства. Наблюдалось умеренное увеличение клиренса левоноргестрела, одного из компонентов комбинированного гормонального контрацептивного средства, при пероральном приёме, что приводило к снижению, в среднем, на 19% и 12% значений AUC и C_{max} левоноргестрела соответственно. Измерение уровня гормонов ФСГ, ЛГ и эстрадиола в сыворотке крови во время исследования показало некоторое снижение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение уровня прогестерона в сыворотке крови показало, что у всех, из 16 участников исследования, отсутствовали гормональные признаки овуляции. Воздействие умеренного увеличения уровня левоноргестрела и изменение показателей гормонов ФСГ и ЛГ в сыворотке крови на овуляторную активность яичников неизвестно (см. раздел «Особые указания»). Влияние суточных доз ламотриджина, отличающихся от дозировки 300 мг/сут, не изучалось, а исследования взаимодействия с другими женскими гормональными препаратами не проводились.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В исследовании, с участием 10 мужчин добровольцев, рифампицин увеличивал клиренс ламотриджина и уменьшал период полувыведения ламотриджина за счет индукции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих сопутствующую терапию рифампицином, следует применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании на здоровых добровольцах, лопинавир/ритонавир примерно вдвое снижал уровни концентрации ламотриджина в плазме крови, возможно, путём индукции глюкуронизации. У пациентов, получающих сопутствующую терапию лопинавиром/ритонавиром, следует применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

По данным исследования, с участием здоровых взрослых добровольцев атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг), применяемый в течение 9 дней, уменьшал значения AUC и C_{max} ламотриджина (однократная доза 100 мг) в плазме крови в среднем на 32% и 6% соответственно. У пациентов, получающих сопутствующую терапию атазанавиром/ритонавиром, следует применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

По данным изучения влияния ламотриджина на органические катионные транспортеры 2 (ОКТ 2) *in vitro* было продемонстрировано, что именно ламотриджин, а не его метаболит N(2)-глюкуронид, является ингибитором ОКТ 2 в клинически значимых потенциальных концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором ОКТ 2, при этом значение IC_{50} составляет 53,8 мкМ. Совместное применение ламотриджина с

лекарственными средствами, которые экскретируются почками и являются субстратами ОКТ 2 (например, метформин, габапентин и варениклин), может привести к повышению уровня этих лекарственных средств в плазме крови.
Клиническое значение этого явления четко не определено, однако следует соблюдать осторожность при одновременном приёме этих лекарственных средств.

Особые указания

Кожные высыпания

Сообщалось о побочных реакциях со стороны кожи, которые обычно наблюдались в течение первых восьми недель после начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев высыпания являются умеренными и проходят без лечения, однако, также сообщалось о серьезных высыпаниях, требующих госпитализации и прекращения приёма ламотриджина. К ним относились случаи высыпаний, которые потенциально угрожают жизни, такие как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром, также известный как синдром лекарственной гиперчувствительности) (см. раздел «Побочные действия»).
У взрослых, включенных в исследования с применением текущих рекомендаций по дозированию ламотриджина, частота серьезных кожных высыпаний составляет примерно 1 на 500 пациентов, больных эпилепсией. Примерно половина из этих случаев диагностировалась как синдром Стивенса-Джонсона (1 из 1000). В клинических исследованиях частота серьёзных кожных высыпаний у больных с биполярным расстройством составляет 1 на 1000.
Риск серьёзных кожных высыпаний у детей выше, чем у взрослых. По имеющимся данным из ряда исследований, частота сыпи, приводившей к госпитализации у детей, составляет от 1 на 300 и до 1 на 100 назначений.
У детей первые признаки кожных высыпаний могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачам следует учитывать возможность развития побочной реакции на препарат среди детей, у которых возникают высыпания и повышение температуры тела в течение первых 8 недель терапии ламотриджином.
Кроме того, общий риск возникновения кожных высыпаний тесно связан со следующими факторами:
- Высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендованной схемы повышения дозы при назначении ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- Сопутствующие применение вальпроата (см. раздел «Способ применения и дозы»).

С осторожностью следует применять ламотриджин для лечения больных, которые в анамнезе имели аллергию или высыпания при применении других противоэпилептических препаратов, поскольку частота проявления незначительных высыпаний после применения ламотриджина у этой группы пациентов была в 3 раза выше, чем в группе без подобного анамнеза.
При появлении сыпи на коже следует немедленно осмотреть пациента (как взрослого, так и ребенка) и прекратить приём ламотриджина, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приёмом препарата. Повторное назначение препарата Ланистор®, приём которого был прекращён по причине появления высыпаний в результате предшествующего применения, рекомендуется только в том случае, если потенциальная польза будет значительно превышать риск применения. В случае возникновения у пациента синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или DRESS-синдрома при приёме ламотриджина, далее препарат повторно не применяют.
Также сообщалось, что кожные высыпания являются частью синдрома лекарственной

гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами, включающими повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, отёк лица, гематологические отклонения, нарушение функции печени и асептический менингит (см. раздел «Побочные действия). Синдром может иметь различные степени тяжести и, редко, может приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления лекарственной гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии кожных высыпаний. При наличии подобных симптомов пациента следует немедленно осмотреть и, при отсутствии альтернативных причин, необходимо прекратить приём препарата Ланистор®.

Асептический менингит, в большинстве случаев, после отмены препарата имел обратное развитие, но, в некоторых случаях, при повторном назначении ламотриджина, может наблюдаться рецидив. Повторное назначение ламотриджина вызывает быстрое возвращение симптомов, которые часто имеют более тяжелый характер. Ламотриджин не следует повторно назначать пациентам, у которых приём препарата был прекращён по причине асептического менингита, связанного с предшествующим применением ламотриджина.

Также сообщалось о реакциях фоточувствительности, связанных с применением ламотриджина (см. раздел «Побочные действия»). В нескольких случаях реакция возникала при высокой дозе (400 мг или более) при повышении дозы или быстром титровании. Если у пациента с признаками фоточувствительности (например, выраженный солнечный ожог) подозревается фоточувствительность, связанная с ламотриджином, следует рассмотреть возможность прекращения лечения. Если продолжение лечения ламотриджином считается клинически оправданным, пациенту следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света и искусственного УФ-излучения и принимать защитные меры (например, использовать защитную одежду и солнцезащитные кремы).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

ГЛГ был зарегистрирован у пациентов, принимавших ламотриджин (см. раздел «Побочные действия»). ГЛГ характеризуется признаками и симптомами, такими как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, высокий уровень ферритина в сыворотке, гипертриглицеридемия и нарушения функции печени и коагуляции. Симптомы обычно возникают в течение 4 недель после начала лечения, ГЛГ может представлять опасность для жизни.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, связанных с ГЛГ, и рекомендовать немедленно обратиться за медицинской помощью, если они испытывают эти симптомы во время терапии ламотриджином.

Немедленно обследуйте пациентов, у которых развиваются эти признаки и симптомы, и рассмотрите возможность диагноза ГЛГ. Приём ламотриджина следует немедленно прекратить, если не будет установлена альтернативная этиология.

Риск суицида и ухудшение клинического состояния при биполярном расстройстве

Мысли о суициде и суицидальное поведение были замечены у пациентов, получавших противоэпилептические препараты по разным показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противоэпилептических препаратов также показал небольшой повышенный риск суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, но имеющиеся данные не исключают возможности увеличения риска при применении ламотриджина.

Поэтому больных необходимо тщательно наблюдать на наличие у них признаков суицидальных намерений и поведения, а также, должно быть предусмотрено соответствующее лечение. Пациентам (а также их опекунам) следует рекомендовать

обращаться за медицинской помощью, в случае появления признаков суицидальных мыслей или поведения.

У пациентов с биполярным расстройством может возникнуть ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальных мыслей, независимо от того, принимают ли они препараты для лечения биполярного расстройства, включая Ланистор®. Поэтому пациенты, получающие Ланистор® с целью лечения биполярного расстройства, должны тщательно наблюдаться на предмет клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и суицидальных мыслей, особенно в начале курса лечения или во время изменения дозировки. Определенная группа пациентов, такие как пациенты с суицидальным поведением или мыслями в анамнезе, пациенты молодого возраста, а также пациенты, у которых до начала лечения наблюдается высокая вероятность появления суицидальных мыслей, будут подвергаться большему риску суицидальных намерений или попыток самоубийства и, поэтому должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения.

Следует рассмотреть возможность изменения схемы дозирования, а возможно и прекратить приём препарата, у тех пациентов, среди которых наблюдается ухудшение клинического состояния (включая развитие новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы являются серьёзными, возникают внезапно и не является частью существующих симптомов.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Приём комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина примерно в два раза, что, в свою очередь, приводит к снижению уровня ламотриджина (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Снижение же уровня ламотриджина вызывает потерю контроля над эпилептическими приступами. Для получения максимального терапевтического эффекта, в большинстве случаев, необходимо увеличить (путем титрации) поддерживающую дозу ламотриджина (в 2 раза). В случае прекращения приёма гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться в два раза. Увеличение концентрации ламотриджина может вызвать дозозависимые нежелательные явления.

У женщин, которые не принимают индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимают гормональный контрацептив, который включает одну неделю перерыва приёма («неделя свободная от приёма»), постепенное временное повышение уровня ламотриджина произойдет в течение недели во время недельного перерыва (см. раздел «Способ применения и дозы»). Изменение уровня ламотриджина такого порядка может приводить к побочным реакциям. Поэтому следует уделить внимание применению в качестве метода выбора контрацепцию без недельного перерыва (например, непрерывные гормональных контрацептивы или негормональные методы).

Взаимодействие ламотриджина с другими пероральными контрацептивами или гормонозаместительными препаратами не изучалось, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

По результатам клинического исследования по изучению взаимодействия, в котором принимали участие 16 здоровых женщин-добровольцев, было обнаружено незначительное увеличение выведения левоноргестрела и изменения уровня фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови в случае, когда ламотриджин применяли вместе с гормональными контрацептивами (комбинация «этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг») (см. раздел «Лекарственные взаимодействия»). Влияние этих

изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что данные изменения, приведут к снижению эффективности контрацепции у некоторых пациенток, одновременно принимающих гормональные препараты и ламотриджин. Поэтому пациенток следует проинструктировать как можно быстрее сообщать об изменениях в их менструальной цикле, например, о появлении внезапного кровотечении.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин оказывает небольшое ингибирующее действие на фермент редуктазу дигидрофолиевой кислоты, поэтому при длительном применении возможно его влияние на метаболизм фолатов. Однако, при длительном применении у людей, ламотриджин не вызывал значительных изменений концентрации гемоглобина, среднего показателя гематокрита, концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах в течение 1 года и концентрации фолатов в эритроцитах в течение 5 лет.

Почечная недостаточность

В исследованиях однократной дозы у пациентов с терминальными стадиями нарушения функции почек концентрации ламотриджина в плазме крови существенно не менялись. Однако возможно накопление метаболита глюкуронизации. Поэтому при лечении пациентов с поражениями почек необходимо соблюдать осторожность.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Ланистор® не следует принимать пациентам, которые в настоящее время принимают любой другой препарат, содержащий ламотриджин, без консультации с врачом.

ЭКГ типа Бругада и другие нарушения сердечного ритма и проводимости

Аритмогенная аномалия ST-T и типичная картина ЭКГ Бругада были зарегистрированы у пациентов, получавших ламотриджин. На основании результатов *in vitro*, ламотриджин может потенциально замедлять желудочковую проводимость (расширять QRS) и вызывать проаритмию в терапевтически значимых концентрациях у пациентов с заболеваниями сердца. Ламотриджин ведет себя как слабый антиаритмический препарат класса IB с соответствующими потенциальными рисками серьезных или летальных сердечных событий. Сопутствующее применение других блокаторов натриевых каналов может еще больше увеличить риски. В терапевтических дозах до 400 мг/день ламотриджин не замедлял желудочковую проводимость (расширял QRS) и не вызывал удлинения QT у здоровых людей в тщательном исследовании QT. Применение ламотриджина следует тщательно обдумать у пациентов с клинически значимым структурным или функциональным заболеванием сердца, таким как синдром Бругада или другие сердечные каналопатии, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, блокада сердца или желудочковые аритмии. Если приём ламотриджина клинически оправдан у этих пациентов, следует рассмотреть возможность консультации с кардиологом перед началом применения ламотриджина.

Вспомогательные вещества

Таблетки Ланистор® содержат моногидрат лактозы. Пациентам с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицита лактазы Лаппа или глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует принимать этот препарат.

Таблетки Ланистор® также содержат натрий.

Максимальное содержание натрия в таблетке Ланистор 25 мг: 0,147 мг.

Максимальное содержание натрия в таблетке Ланистор 50 мг: 0,294 мг.

Максимальное содержание натрия в таблетке Ланистор 100 мг: 0,588 мг.

Таблетки Ланистор содержат менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, то есть по сути «без натрия».

Развитие у детей

Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, когнитивные, эмоциональные и поведенческие изменения у детей.

Предостережения связанные с эпилепсией

Внезапное прекращение приёма препарата Ланистор®, как и других противоэпилептических средств, может спровоцировать увеличение частоты приступов. За исключением тех случаев, когда состояние пациента требует внезапного прекращения приёма препарата (как, например, при появлении высыпаний), дозу препарата Ланистор® следует снижать постепенно, в течение не менее 2 недель.

По данным литературы, тяжелые эпилептические приступы могут вызвать рабдомиолиз, полиорганную недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом. Аналогичные случаи возможны и на фоне лечения ламотриджином.

Вместо улучшения состояния может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в частоте возникновения приступов. У больных, имеющих более одного типа приступов, улучшение контроля за одним типом приступа следует тщательно взвесить по сравнению с ухудшением контроля за другим.

Лечение ламотриджином может обострять миоклонические приступы.

Есть данные, что ответ на лечение ламотриджином в комбинации с индукторами ферментов слабее, чем на лечение ламотриджином в комбинации с противоэпилептическими средствами, которые не индуцируют ферменты. Причина этого неизвестна.

При лечении детей с типичными абсансными эпилептическими приступами эффект достигается не у всех пациентов.

Предостережения связанные с биполярным расстройством

Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидального мышления и поведения у детей и подростков с большими депрессивными расстройствами и другими психическими нарушениями.

Применение при беременности и в период лактации

Риск, связанный с противоэпилептическими препаратами в целом

Женщинам репродуктивного возраста следует обратиться за советом к врачу. Противоэпилептическое лечение следует пересмотреть при планировании беременности. У женщин, получающих противоэпилептическое лечение, следует избегать внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами, так как это может вызвать обострение приступов и иметь тяжелые последствия как для женщины, так и для ребенка. Предпочтение следует отдавать монотерапии противоэпилептическими средствами, поскольку риск возникновения врожденных пороков выше при комбинированной противоэпилептической терапии по сравнению с монотерапией.

Риск, связанный с ламотриджином

Беременность

Большой объём данных исследования, в котором принимали участие более 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в I триместре беременности, не свидетельствовали о значительном увеличении риска возникновения основных врожденных пороков развития, включая пороки развития ротовой полости. Исследования на животных продемонстрировали тератогенную токсичность.

В случае необходимости терапии препаратом Ланистор® в период беременности следует применять минимально возможные терапевтические дозы.

Ламотриджин имеет слабое ингибирующее влияние на дигидрофолатредуктазу и поэтому теоретически может повысить риск нарушения эмбрионального развития путем уменьшения уровня фолиевой кислоты. Поэтому следует учесть необходимость приема фолиевой кислоты при планировании и в ранние сроки беременности.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на уровень

ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Сообщалось об уменьшении уровня ламотриджина в период беременности с потенциальным увеличением риска потери контроля за приступами. После рождения ребенка уровень ламотриджина может быстро увеличиться с потенциальным риском возникновения дозозависимых побочных реакций. Поэтому концентрацию ламотриджина в сыворотке крови следует проверять перед, в период беременности и после родов. В случае необходимости дозу ламотриджина следует изменять для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке крови на том уровне, который был до беременности, или адаптировать в соответствии с клиническим состоянием. Дополнительно следует контролировать дозозависимые побочные реакции после рождения ребенка.

Лактация

Поступали сообщения, что ламотриджин попадает в грудное молоко в значительно варьируемых концентрациях, в результате чего общий уровень ламотриджина у младенцев составляет примерно до 50% от уровня матери. В результате у некоторых грудных детей, находившихся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови мог достигать уровней, при которых был возможен фармакологический эффект.

Поэтому пользу от кормления грудью необходимо сравнивать с возможным риском возникновения побочных эффектов у ребенка. Если женщина решает кормить грудью во время терапии ламотриджином, ребенка следует наблюдать на предмет выявления побочных действий, таких как седативный эффект, сыпь и плохой набор веса.

Фертильность

Данные доклинических исследований не продемонстрировали влияние ламотриджина на фертильность.

Влияние на способность управлять автотранспортом и другими механизмами

Поскольку существует индивидуальная реакция в ответ на терапию противоэпилептическими препаратами, пациенты, принимающие Ланистор® для лечения эпилепсии, должны проконсультироваться со своим врачом относительно особенностей управления автомобилем в таких случаях.

Не проводилось соответствующих исследований влияния терапии ламотриджином на скорость реакции при управлении автотранспортом или другими механизмами. Данные двух исследований на добровольцах показали, что влияние ламотриджина на координацию зрения, движение глаз, колебание тела, а также его седативный эффект не отличаются от такового у плацебо. В клинических исследованиях ламотриджином сообщалось о побочных реакциях неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Пациентам следует сначала оценить собственную реакцию на терапию препаратом Ланистор®, перед тем как сесть за руль автомобиля или работать с механизмами.

Передозировка

Симптомы

Поступали сообщения о случаях острой передозировки (при приеме доз, которые в 10–20 раз превышали максимальные терапевтические дозы), включая летальные исходы. Симптомами передозировки были атаксия, нистагм, нарушение сознания, большие эпилептические приступы и кома. Также у пациентов с передозировкой наблюдали удлинение интервала QRS на электрокардиограмме (задержка внутрижелудочковой проводимости). Увеличение продолжительности QRS до более чем 100 мсек может быть связано с более тяжелой токсичностью.

Лечение

В случае передозировки пациент должен быть госпитализирован для проведения соответствующей поддерживающей терапии. Терапия должна быть направлена на

снижение абсорбции (активированный уголь) ламотриджина. Дальнейшая терапия должна быть симптоматической. Нет опыта применения гемодиализа в качестве терапии при передозировке.
У шести добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина удалялось из организма во время 4-часовой сессии гемодиализа.

Форма выпуска
По 10 таблеток в ПВХ/ПВДХ блистере.
По 3 блистера в картонной упаковке вместе с инструкцией по медицинскому применению.

Условия хранения
Хранить в сухом, защищенном от света месте, при температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности
3 года.
Не применять после истечения срока годности.

Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Производитель
Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Адрес производства
SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Индия

Наименование и адрес организации, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств на территории Республики Узбекистан
ИП ООО «BARAKA DORI FARM»
100022, г. Ташкент, Яккасарайский район, ул. Кичик Халка Йули, д. 91.
Тел.: +998 (78) 150 97 97; +998 (93) 388 87 82;
Факс: +998 (78) 1509787
E-mail: pv@kusum.uz
Web-сайт: kusum.uz