

ИНСТРУКЦИЯ  
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА  
ЛАМИКТАЛ / LAMICTAL

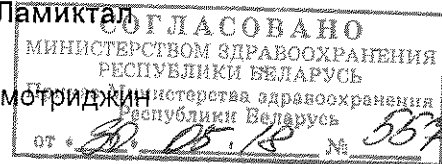
ТОРГОВОЕ НАЗВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО СРЕДСТВА: Ламиктал

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАЗВАНИЕ: Ламотриджин

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки;

таблетки жевательные / диспергируемые;

таблетки жевательные / растворимые.



**СОСТАВ:**

*Таблетки:*

Действующее вещество: ламотриджин – 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: лактоза моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон, магния стеарат, железа оксид желтый Е172.

*Таблетки жевательные / диспергируемые:*

Действующее вещество: ламотриджин – 2 мг.

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, алюминия-магния силикат, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон К30, сахарин натрий, черносмородинный ароматизатор 502.009/ар 0551, магния стеарат.

*Таблетки жевательные / растворимые:*

Действующее вещество: ламотриджин – 5 мг, 25 мг или 100 мг.

Вспомогательные вещества: кальция карбонат, гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная, алюминия-магния силикат, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон К30, сахарин натрий, черносмородинный ароматизатор 502.009/АР 0551, магния стеарат.

**ОПИСАНИЕ:**

*Таблетки:* светлые желтовато-коричневого цвета таблетки, многогранные, суперэллиптические.

Дозировка 25 мг: с надписью «GSEC7» на одной стороне и «25» на другой.

Дозировка 50 мг: с надписью «GSEE1» на одной стороне и «50» на другой.

Дозировка 100 мг: с надписью «GSEE5» на одной стороне и «100» на другой.

*Таблетки жевательные / диспергируемые:* Белые или почти белые таблетки с запахом черной смородины.

Таблетки 2 мг: круглые, одна сторона имеет скошенный край и надпись "LTG" выше числа 2, на другой стороне нанесены два перекрещивающихся под прямым углом вытянутых овала. Могут отмечаться небольшие вкрапления.

*Таблетки жевательные / растворимые:* Белые или почти белые таблетки с запахом черной смородины.

Таблетки 5 мг: вытянутые, двояковыпуклые, на одной стороне которых методом выдавливания нанесена надпись "GS CL2", на другой стороне - цифра "5". Могут отмечаться небольшие вкрапления.

Таблетки 25 мг: квадратные со скругленными углами, с выпуклым квадратом и цифрой "25" с одной стороны, с другой стороны методом выдавливания нанесена надпись "GS CL5". Могут отмечаться небольшие вкрапления.

Таблетки 100 мг: квадратные со скругленными углами, с выпуклым квадратом и цифрой "100" с одной стороны, с другой стороны методом выдавливания нанесена надпись "GS CL7". Могут отмечаться небольшие вкрапления.

**ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА:** Прочие противосудорожные средства.

Код АТХ: N03AX09.

## **ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА**

### ***Механизм действия***

Результаты фармакологических исследований указывают на то, что ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов. Он вызывает потенциал-зависимую блокаду непрерывно повторяющейся импульсации и подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (аминокислота, играющая ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Данный эффект вероятно вносит вклад в противосудорожные свойства ламотриджина.

Напротив, механизм лечебного действия ламотриджина при биполярных расстройствах не установлен, хотя взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, возможно, является важным.

### ***Фармакодинамика***

В тестах, разработанных для оценки влияния лекарственных средств на центральную нервную систему, результаты применения ламотриджина в дозе 240 мг у здоровых добровольцев не отличались от применения плацебо, в то время как фенитоин в дозе 1000 мг, так и диазепам в дозе 10 мг оказывали значительное негативное влияние на точную визуально-двигательную координацию и движение глаз, нарушая при этом равновесие тела и вызывая субъективный седативный эффект.

В другом исследовании однократная доза карбамазепина 600 мг внутрь значительно ухудшала точную визуальную-двигательную координацию и движение глаз, нарушала равновесие тела, приводила к увеличению пульса, в то время как результаты приема ламотриджина в дозе 150 мг и 300 мг не отличались от результатов приема плацебо.

*Клиническая безопасность и эффективность у детей в возрасте с 1-го до 24-х месяцев*

Эффективность и безопасность дополнительной терапии у детей с парциальными припадками в возрасте с 1-го до 24-х месяцев были оценены в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с отменой препарата. Лечение было начато у 177 пациентов с применением режима титрования, схожего с применяемым у детей в возрасте

с 2-х до 12 лет. Таблетки ламотриджина 2 мг представляют собой наименьшую доступную дозировку, поэтому в некоторых случаях стандартный режим дозирования был скорректирован в ходе фазы титрования (например, путем приема таблеток дозировкой 2 мг через день, если рассчитанная доза была ниже 2 мг). Сывороточные концентрации измерялись в конце второй недели титрования. Последующие дозы снижались или не повышались, если концентрация превышала 0,41 мкг/мл – ожидаемую концентрацию у взрослых в данной временной точке. В конце второй недели некоторым пациентам потребовалось снижение дозы до 90%. 38 пациентов, ответивших на лечение (снижение частоты припадков > 40%) были рандомизированы на прием плацебо или продолжение приема ламотриджина. Доля пациентов, для которых лечение оказалось неэффективным, составила 84% (16 из 19 пациентов) в группе плацебо и 58% (11 из 19 пациентов) в группе приема ламотриджина. Разница не являлась статистически значимой: 26.3%, 95% доверительный интервал -2.6% <> 50.2%,  $p=0.07$ .

Ламотриджин в дозовом диапазоне от 1 до 15 мг/кг/сут принимали 256 пациентов в возрасте с 1-го до 24-х месяцев в течение периода времени до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте с 1-го месяца до 2-х лет был схож с профилем у детей более старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое ухудшение припадков ( $\geq 50\%$ ) чаще регистрировалось у детей в возрасте до двух лет (26%) по сравнению с более старшими детьми (14%).

*Клиническая эффективность и безопасность при синдроме Леннокса-Гасто*  
Данные по монотерапии припадков при синдроме Леннокса-Гасто отсутствуют.

*Клиническая эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами*

Эффективность ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух клинических исследованиях.

Исследование SCAB2003 являлось многоцентровым двойным слепым, двойным маскированным плацебо-контролируемым и литий-контролируемым рандомизированным исследованием, в ходе которого оценивалось применение фиксированной дозы ламотриджина для долгосрочной профилактики рецидивов депрессии и/или мании у пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых недавно или при включении в исследование наблюдался большой депрессивный эпизод. После стабилизации с использованием ламотриджина в качестве монотерапии или дополнительной терапии пациенты были рандомизированы на 5 групп, получающих ламотриджин (50, 200, 400 мг/сут), литий (сывороточные уровни 0,8 – 1,1 ммоль/л) или плацебо в течение периода не более 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой исследования являлось время до начала терапевтического вмешательства (дополнительной фармакотерапии или электрошоковой терапии) с целью контроля

эпизода расстройства настроения. Исследование SCAB2006 имело схожий дизайн, как и исследование SCAB2003, однако его отличие состояло в оценке изменяемой дозы ламотриджина (100 – 400 мг/сут) и включало пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых недавно или при включении в исследование наблюдался маниакальный эпизод. Результаты представлены в нижеследующей таблице.

*Таблица. Резюме результатов исследований эффективности ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством первого типа*

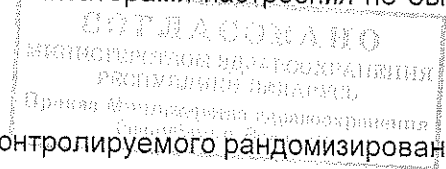
Доля пациентов без рецидива на неделе 76						
	Исследование SCAB2003 Биполярное расстройство первого типа			Исследование SCAB2006 Биполярное расстройство первого типа		
Критерий включения	Большой депрессивный эпизод			Маниакальный эпизод		
	Ламотриджин	Литий	Плацебо	Ламотриджин	Литий	Плацебо
Отсутствие дополнительного вмешательства	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Величина р, логарифмический ранговый критерий	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Отсутствие депрессии	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Величина р, логарифмический ранговый критерий	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Отсутствие мании	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Величина р, логарифмический ранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

В результате вспомогательного анализа времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода, было установлено, что время до возникновения первого эпизода депрессии было значительно больше в группе ламотриджина по сравнению с группой плацебо, в то время как разница во времени возникновения первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода в группах плацебо и ламотриджина не являлась статистически значимой.

Эффективность ламотриджина в комбинации со стабилизаторами настроения не была в достаточной мере изучена.

*Дети (10-12 лет) и подростки (13-17 лет)*

В ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования в параллельных группах с отменой препарата оценивались эффективность и безопасность ламотриджина с немедленным высвобождением в качестве дополнительной поддерживающей терапии для отсрочки эпизодов расстройств настроения у девочек и мальчиков в возрасте с 10 до 17 лет, у которых было диагностировано биполярное расстройство типа I и наблюдались ремиссия или улучшение эпизодов биполярного расстройства во время лечения ламотриджином в комбинации с



нейролептиками или другими препаратами для стабилизации настроения. Результаты первичного анализа эффективности (время до наступления эпизода биполярного расстройства) не достигли статистической значимости ( $p = 0,0717$ ), поэтому эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты по безопасности показали увеличение случаев суицидального поведения в группе ламотриджина: 5% (4 пациента) по сравнению с 0 случаев в группе плацебо (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Исследование влияния ламотриджина на сердечную проводимость*

В ходе исследования у здоровых добровольцев оценивалось влияние повторных доз ламотриджина (до 400 мг/сут) на сердечную проводимость на основе ЭКГ в 12 отведениях. Клинически значимого влияния ламотриджина на удлинение интервала QT по сравнению с плацебо выявлено не было.

#### **Фармакокинетика.**

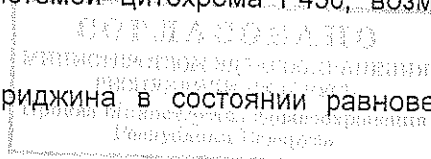
**Всасывание.** Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации 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 человека.

**Распределение.** Ламотриджин связывается с белками плазмы приблизительно на 55 %. Маловероятно, чтобы высвобождение препарата из связи с белком могло приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92-1,22 л/кг.

**Метаболизм.** В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противосудорожных 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 30 мл/мин.

Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится почками в неизменном виде, около 2% - кишечником. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых людей составляет в среднем 33 часа (диапазон 14 – 103 часов). У больных 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 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### *Особые группы пациентов:*

##### *Дети*

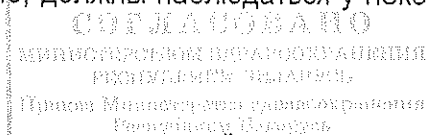
У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

##### *Дети в возрасте с 2-х до 26 месяцев*

У 143 детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев с массой тела от 3 до 16 кг клиренс был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста с такой же массой тела, получающими такие же пероральные дозы лекарственного средства на килограмм массы тела, как и дети старше двух лет. Средний период полувыведения составил 23 часа у детей младше 26 месяцев, получающих препараты, стимулирующие глюкуронизацию, 136 часов – при совместном применении с вальпроатом и 38 часов – у пациентов, не получающих индукторы/ингибиторы глюкуронизации. Межиндивидуальная вариабельность клиренса ламотриджина после приема внутрь была высокой в группе детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев (47%). Предполагаемые сывороточные концентрации ламотриджина у детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев были в основном в том же диапазоне, что и у более старших детей, хотя более высокие величины  $C_{max}$ , вероятно, должны наблюдаться у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

##### *Пациенты пожилого возраста*

Результаты фармакокинетического анализа популяции, включающей как молодых, так и пожилых пациентов с эпилепсией, вовлеченных в одни и те же исследования, показали, что клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами отсутствуют. После однократных доз клиренс снижался на 12%, с 35 мл/мин в возрасте 20 лет до 31 мл/мин в возрасте 70 лет. Снижение после 48 недель лечения составило 10%, от 41 до 37 мл/мин в группах молодых и пожилых пациентов. Кроме того, фармакокинетика ламотриджина изучалась у 12 здоровых пожилых добровольцев после приема однократной дозы 150 мг. Средний клиренс ламотриджина у пожилых пациентов (0,39 мл/мин/кг) находится в диапазоне



средних величин клиренса (0,31 – 0,65 мл/мин/кг), полученных в девяти исследованиях с участием взрослых, не относящихся к группе пожилых, которые принимали однократные дозы от 30 до 450 мг.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

12 добровольцам с хронической почечной недостаточностью и 6 другим пациентам, находящимся на гемодиализе, был назначен ламотриджин 100 мг однократно. Средний клиренс ламотриджина составил 0,42 мл/мин/кг у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 0,33 мл/мин/кг между сеансами 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 составил 42,9 часов у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 57,4 часа между сеансами гемодиализа и 13 часов во время гемодиализа по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем, около 20% (диапазон 5,6 – 35,1) от количества ламотриджина в организме выводилось в ходе четырехчасового сеанса гемодиализа. В данной группе пациентов при выборе начальных доз ламотриджина следует учитывать прием сопутствующих лекарственных средств. При значительном снижении функции почек может потребоваться снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Фармакокинетическое исследование одной дозы было проведено у 24 пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и 12 здоровых пациентов в качестве группы контроля. Медианный клиренс ламотриджина составил 0,31, 0,24 или 0,10 мл/мин/кг у пациентов с печеночной недостаточностью стадии А, В или С (по классификации Чайлд-Пью), соответственно, по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть, как правило, снижены у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел «Способ применения и дозы»).

## ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

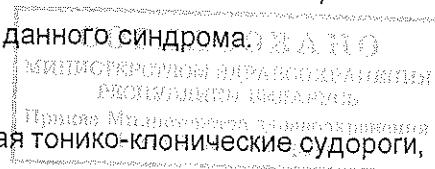
### Эпилепсия

#### Взрослые и подростки с 13 лет

- Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, в составе комбинированной или монотерапии.
- Припадки при синдроме Леннокса-Гасто. Ламиктал применяется в составе комбинированной терапии, однако может использоваться как первичное противосудорожное средство при начале лечения данного синдрома.

#### Дети в возрасте с 2-х до 12 лет

- Парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, а также припадки при синдроме Леннокса – Гасто в составе комбинированной терапии.



- Монотерапия типичных абсансов

### Биполярные расстройства

#### *Взрослые (с 18 лет)*

Предупреждение депрессивного эпизода у пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых преобладают депрессивные эпизоды (см. раздел «Фармакологические свойства»).

Ламиктал не показан для неотложного лечения маниакального или депрессивного эпизода.

### **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ**

Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому компоненту препарата.

### **ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И ЛАКТАЦИИ**

#### *Общий риск, связанный с приемом противозепилептических препаратов*

Женщинам детородного возраста требуется консультация специалиста. Необходимость противозепилептического лечения должна быть пересмотрена, когда женщина планирует беременность. У женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, необходимо избегать резкой отмены противозепилептических препаратов, так как это может привести к рецидиву эпилептических приступов, которые могут вызвать серьезные последствия у женщины и плода. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противозепилептическими средствами может быть связано с повышенным риском врожденных пороков, по сравнению с монотерапией, в зависимости от конкретных противозепилептических средств.

#### *Риск, связанный с приемом ламотриджина*

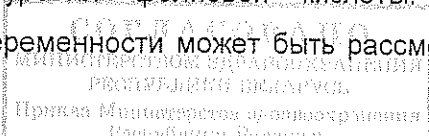
##### *Беременность*

Большое количество данных монотерапии ламотриджином у женщин в течение первого триместра беременности (более 8700 случаев) не демонстрирует существенного увеличения риска развития основных врожденных аномалий, включая пороки развития полости рта. Исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие.

Если прием лекарственного средства Ламиктал во время беременности считается необходимым, рекомендуется назначение наименьшей терапевтической дозы.

Ламотриджин обладает слабым ингибирующим эффектом на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому теоретически может приводить к увеличению риска нарушений эмбриофетального развития через снижение уровня фолиевой кислоты. При планировании беременности и на ранних сроках беременности может быть рассмотрен вопрос о назначении фолиевой кислоты.

Физиологические изменения во время беременности могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в плазме крови во время беременности с потенциальным





риском потери контроля над припадками. После родов концентрации ламотриджина могут быстро возрасти с риском появления дозозависимых побочных эффектов. Поэтому сывороточные концентрации ламотриджина следует мониторировать до и в течение беременности, а также после родов. При необходимости доза может корректироваться с целью поддержания сывороточной концентрации ламотриджина на том же уровне, что и до беременности, либо корректироваться в соответствии с клинической ситуацией. Кроме того, после родов необходимо проводить мониторинг дозозависимых побочных реакций.

#### **Лактация**

Ламотриджин проникает в грудное молоко в высоковариабельных концентрациях, в результате, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50 % от уровня, зарегистрированного у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. У ограниченной группы детей, находящихся на грудном вскармливании, побочных реакций не наблюдалось.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития побочных эффектов у младенца. Если женщина, находящаяся на терапии ламотриджином, принимает решение о грудном вскармливании, необходимо проводить мониторинг побочных реакций у ребенка.

#### **Фертильность**

Изучение на животных не выявило нарушения фертильности при назначении ламотриджина.

### **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ**

*Таблетки* следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая. *Растворимые/жевательные/диспергируемые таблетки* можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (по крайней мере, в таком, чтобы таблетка была покрыта целиком) или проглотить целиком с небольшим количеством воды.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при лечении детей с эпилепсией или пациентам с нарушением функции печени) не может быть получена приемом целых таблеток, то больному должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему меньшему количеству целых таблеток.

#### **Возобновление терапии**

В случае возобновления приема ламотриджина врачи должны оценить необходимость повышения дозы до поддерживающей у больных, которые прекратили прием препарата по каким-либо причинам, поскольку высокие начальные дозы и превышение рекомендуемых доз ассоциируются с риском развития тяжелой сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»). Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел

«Фармакокинетика»), то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

Терапию ламотриджином не следует возобновлять у пациентов, прекращение лечения которых ламотриджином было связано с появлением сыпи, кроме случаев, когда потенциальная польза от такой терапии, очевидно, превышает возможные риски.

### **Эпилепсия**

Рекомендуемый режим повышения дозы и поддерживающие дозы для взрослых и подростков в возрасте с 13 лет (таблица 1) и детей в возрасте с 2-х до 12 лет (таблица 2) представлены ниже.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и рекомендованный режим повышения доз (см. раздел «Меры предосторожности»).

При отмене сопутствующих противосудорожных препаратов или назначении на фоне приема ламотриджина других лекарственных средств, включая противосудорожные, необходимо учитывать, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

**Таблица 1:** Рекомендуемый режим дозирования при лечении эпилепсии у взрослых и подростков с 13 лет

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Обычная поддерживающая доза
<b>Монотерапия</b>	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Некоторым пациентам может потребоваться доза 500 мг/сут для достижения желаемого эффекта.
<b>Комбинированная терапия с вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).</b>			
Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг/сут (в виде 25 мг через день)	25 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или в 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 25-50 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.

<b>Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>			
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ ритонавиром.	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100 мг/сут (в 2 приема)	200-400 мг/сут (в 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Некоторым пациентам может потребоваться доза 700 мг/сут для достижения желаемого эффекта
<b>Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>			
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или в 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.			

Таблица 2. Рекомендуемый режим лечения детей с эпилепсией в возрасте с 2-х до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела).

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Поддерживающая доза
<b>Монотерапия при типичных абсансах</b>	0,3 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	1-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
<b>Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).</b>			

Министерство здравоохранения Республики Беларусь  
Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/кг/сут* (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг/сут (1 раз в сутки)	1-5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,3 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
<b>Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>			
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ритонавиром.	0,6 мг/кг/сут (в 2 приема)	1,2 мг/кг/сут (в 2 приема)	5-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 1,2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 400 мг/сут.
<b>Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>			
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	0,3 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	1-10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.			
*Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1 мг или более, но менее 2 мг, то пациентам можно принимать Ламиктал по 2 мг через день в течение первых 2-х недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, менее 1 мг, Ламиктал назначать не следует.			

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при его изменении.

**СОГЛАСОВАНО**  
МИНИСТЕРСТВОМ ИДРАВООХРАНЕНИЯ  
РЕСПУБЛИКИ ДОНЕЦК  
Приказ Министерства здравоохранения  
Республики Донецк

Вероятнее всего, что детям в возрасте от 2 до 6 лет потребуются наибольшие поддерживающие дозы.

После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противозепилептические препараты могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии.

#### *Дети младше 2-х лет*

Получены ограниченные данные об эффективности и безопасности ламотриджина в составе комбинированной терапии при лечении парциальных припадков у детей в возрасте с 1-го месяца до 2-х лет (см. раздел «Меры предосторожности»). Данных о применении у детей младше одного месяца не получено. Поэтому Ламиктал не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 2-х лет. Если в соответствии с клинической необходимостью принято решение о назначении препарата, см. разделы «Меры предосторожности», «Фармакокинетика» и «Фармакодинамика».

#### ▪ Биполярные нарушения:

Рекомендуемый режим повышения дозы и поддерживающие дозы для взрослых в возрасте с 18 лет представлены ниже.

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотриджина до поддерживающей стабилизирующей дозы (табл. 3), после чего, другие психотропные и/или противозепилептические препараты могут быть отменены (табл. 4). Режим коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других психотропных лекарственных средств и/или противозепилептических препаратов представлен ниже (таблица 5).

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения доз (см. раздел «Меры предосторожности»).

Таблица 3. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярных нарушениях Режим дозирования	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
<b>Монотерапия ламотриджином ИЛИ комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>				
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	100 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	200 мг/сут – обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта

или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина				(в 1 или в 2 приема в сутки) В клинических исследованиях использовались дозы в диапазоне от 100 мг/сут до 400 мг/сут.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).				
Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг/сут (в виде 25 мг через день)	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	100 мг/сут – обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта (в 1 или в 2 приема). В зависимости от клинического ответа может применяться максимальная суточная доза 200 мг/сут.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)				
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ ритонавиром.	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100 мг/сут (в 2 приема)	200 мг/сут (в 2 приема)	300 мг/сут на 6-й неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до обычной целевой дозы 400 мг/сут на 7-ой неделе терапии для достижения оптимального терапевтического эффекта. (в 2 приема)
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

\*Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза для лечения биполярных расстройств у взрослых с 18 лет после отмены сопутствующих лекарственных средств.

После достижения целевой поддерживающей стабилизирующей суточной дозы возможна отмена сопутствующих лекарственных средств в соответствии со схемой ниже.

Режим дозирования	Стабилизирующая доза	Неделя 1 (со дня отмены)	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
-------------------	----------------------	--------------------------	----------	-------------------

Институт психиатрии и неврологии им. П. П. Коваленко  
Республики Беларусь  
Учреждение образования «Государственный университет имени Франциска Скорины»  
Беларусь, г. Могилев

	ламотриджина до отмены			
Отмена вальпроата (ингибитора глюкуронизации ламотриджина – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
После отмены вальпроата необходимо удвоить стабилизирующую дозу, притом повышение дозы должно составлять не более 100 мг/неделя	100 мг/сут	200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сутки в 2 приема.	
	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут	Сохранить дозу 400 мг/сут
Отмена индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий») в зависимости от исходной дозы				
Этот режим должен быть использован при отмене фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира	400 мг/сут	400 мг/сут	300 мг/сут	200 мг/сут
	300 мг/сут	300 мг/сут	225 мг/сут	150 мг/сут
	200 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут
Отмена других лекарственных средств, НЕ являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)				
Этот режим должен быть использован при отмене других лекарственных средств, не являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг/сут).			
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), рекомендуется первоначально поддерживать текущую дозу и корректировать лечение исходя из клинической картины.				

\*При необходимости доза может быть увеличена до 400 мг/сутки.

Таблица 5. *Коррекция суточных доз ламотриджина у взрослых с 18 лет с биполярным расстройством после присоединения к терапии других препаратов.*  
Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации.

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до добавления)	Неделя 1 (со дня добавления)	Неделя 2	Неделя 3 и далее

ПРИНЯТО  
Генеральный директор  
Генеральный директор  
Генеральный директор

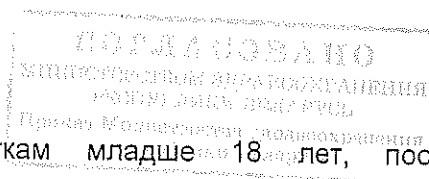
	другого препарата)			
<b>Присоединение вальпроата (ингибитора глюкуронизации ламотриджина – см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина</b>				
Данный режим должен использоваться при присоединении вальпроата, независимо от сопутствующего приема лекарственных средств.	200 мг/сут	100 мг/сут	Сохранить дозу 100 мг/сутки	
	300 мг/сут	150 мг/сут	Сохранить дозу 150 мг/сутки	
	400 мг/сут	200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сутки	
<b>Присоединение индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ получающих вальпроат (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий») в зависимости от исходной дозы</b>				
Данный режим должен использоваться при присоединении следующих лекарственных средств без вальпроата: фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира.	200 мг/сут	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут
	150 мг/сут	150 мг/сут	225 мг/сут	300 мг/сут
	100 мг/сут	100 мг/сут	150 мг/сут	200 мг/сут
<b>Присоединение других лекарственных средств, НЕ являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»)</b>				
Этот режим должен быть использован при присоединении других лекарственных средств, не являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки; диапазон доз от 100 мг до 400 мг/сут).			
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

*Прекращение терапии ламотриджином у больных с биполярным расстройством*

Во время клинических испытаний резкая отмена ламотриджина не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Таким образом, пациентам можно отменять ламотриджин сразу без постепенного снижения его дозы.

*Дети и подростки младше 18 лет*

Ламотриджин не показан детям и подросткам младше 18 лет, поскольку рандомизированное исследование с отменой препарата продемонстрировало отсутствие значимой эффективности и выявило увеличение частоты суицидального поведения (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакологические свойства»).





## *Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов*

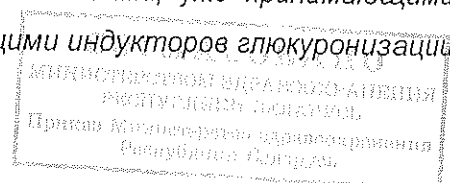
### *Женщины, принимающие гормональные контрацептивы*

Комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина в плазме. После титрования для достижения максимального терапевтического эффекта может потребоваться повышение поддерживающих доз ламотриджина в 2 раза. У женщин, схема лечения которых включает недельный перерыв в приеме контрацептива, в этот период времени наблюдается двукратное увеличение концентрации ламотриджина, что не позволяет исключить появление дозозависимых побочных реакций. Поэтому в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции; см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

### *Назначение гормональных контрацептивов больным, уже принимающим поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающим индукторов глюкуронизации ламотриджина*

В большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина в 2 раза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»). При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50 – 100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать эти цифры, за исключением ситуаций, когда клинический ответ требует более интенсивного повышения дозы. Перед началом и при продолжении приема гормональных контрацептивов можно рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина для подтверждения того, что концентрация ламотриджина поддерживается на базовом уровне. При необходимости доза должна быть скорректирована. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, схема приема которых включает недельный перерыв, необходимо проводить мониторинг сывороточной концентрации ламотриджина в течение 3-й недели активного лечения, т.е. в дни 15 и 21 цикла приема. Таким образом, в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции; см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

### *Прекращение приема гормональных контрацептивов больными, уже принимающими поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающими индукторов глюкуронизации ламотриджина*



В большинстве случаев требуется снижение поддерживающей дозы ламотриджина в 2 раза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»). Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина на 50 – 100 мг каждую неделю (снижение не более 25 % от суточной дозы в неделю) в течение 3 недель, если клиническая картина не требует иного. Перед началом и после прекращения приема гормональных контрацептивов можно рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина для подтверждения того, что концентрация ламотриджина поддерживается на базовом уровне. У женщин, которые планируют прекращение приема гормональных контрацептивов, схема приема которых включает неделю неактивного лечения (недельный перерыв в приеме контрацептивов) необходимо проводить мониторинг сывороточной концентрации ламотриджина в течение 3-й недели активного лечения, т.е. в дни 15 и 21 цикла приема контрацептивов. Не следует проводить сбор анализов для определения уровней ламотриджина в течение первой недели после полного прекращения приема контрацептива.

*Назначение ламотриджина пациенткам, принимающим гормональные контрацептивы*  
Режим повышения дозы соответствует обычному рекомендуемому режиму.

*Назначение и прекращение приема гормональных контрацептивов пациенткам, принимающим поддерживающие дозы ламотриджина В КОМБИНАЦИИ с индукторами глюкуронизации ламотриджина*

Корректировки рекомендуемого режима поддерживающих доз ламотриджина может не потребоваться.

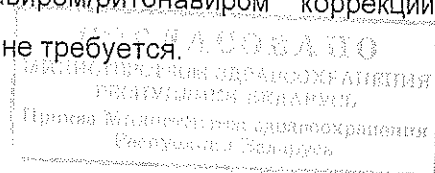
*Применение с атазанавиром/ритонавиром*

При добавлении ламотриджина к терапии атазанавиром/ритонавиром коррекции рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина не требуется.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторов глюкуронизации ламотриджина, при назначении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина возможно будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина возможно необходимо снизить. Мониторинг концентрации ламотриджина в плазме должен проводиться перед началом и в течение 2 недель после начала или прекращения приема атазанавира/ритонавира с целью определения необходимости корректировки дозы ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

*Применение с лопинавиром/ритонавиром*

При добавлении ламотриджина к терапии лопинавиром/ритонавиром коррекции рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина не требуется.



У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторов глюкуронизации ламотриджина, при назначении лопинавира/ритонавира возможно потребуется повышение дозы ламотриджина, а при отмене лопинавира/ритонавира – ее снижение. Мониторинг концентрации ламотриджина в плазме должен проводиться перед началом и в течение 2 недель после начала или прекращения приема лопинавира/ритонавира с целью определения необходимости корректировки дозы ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»).

#### ***Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)***

Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых (см. раздел «Фармакокинетика»), поэтому изменения схемы подбора доз препарата не требуется.

#### ***Нарушение функции печени***

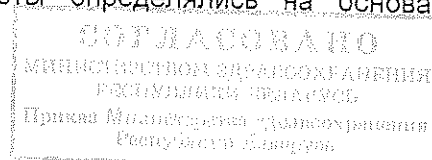
Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (стадия В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (стадия С) степенью печеночной недостаточности, соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта (см. раздел «Фармакокинетика»).

#### ***Нарушение функции почек***

Больным с почечной недостаточностью ламотриджин следует назначать с осторожностью. При конечной стадии почечной недостаточности начальная доза ламотриджина должна определяться на основании приема сопутствующих лекарственных средств; у пациентов со значительным снижением функции почек может быть эффективна сниженная поддерживающая доза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

### **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ**

Профиль побочных реакций при применении ламотриджина для лечения эпилепсии и биполярного расстройства основан на данных, полученных в ходе клинических исследований, а также в ходе клинического опыта применения. Побочные реакции представлены в таблице ниже. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований монотерапии эпилепсии (отмечены значком \*) и биполярного расстройства (отмечены значком §). В случаях, если частота возникновения побочной реакции различалась в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного расстройства, использовалась более высокая частота. Однако если данных контролируемых клинических исследований получено не было, категории частоты определялись на основании клинического опыта применения.



Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований и классифицируется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10000$  и  $< 1/1000$ ), *очень редко* ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

#### *Со стороны органов кроветворения и лимфатической системы*

Очень редко: гематологические нарушения (включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз).

Частота неизвестна: лимфаденопатия.

Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть, а могут и не быть связаны с синдромом гиперчувствительности (см. нарушения со стороны иммунной системы)

#### *Со стороны иммунной системы*

Очень редко: синдром гиперчувствительности (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), полиорганная недостаточность).

Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

#### *Психические расстройства*

Часто: агрессивность, раздражительность.

Очень редко: спутанность сознания, галлюцинации, тики.

Частота неизвестна: кошмарные сновидения.

#### *Со стороны нервной системы*

Очень часто: головная боль<sup>§</sup>.

Часто: сонливость\*<sup>§</sup>, головокружение\*<sup>§</sup>, тремор\*, бессонница\*, агитация<sup>§</sup>.

Нечасто: атаксия\*.

Редко: нистагм\*, асептический менингит (см. раздел «Меры предосторожности»).

Очень редко: неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз\*, повышение частоты судорожных припадков.

Сообщения об ухудшении симптомов болезни Паркинсона были выявлены в ходе прочего опыта клинического применения. Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать экстрапирамидные симптомы паркинсонизма у больных с сопутствующей болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореатетоз у больных без предшествующих нарушений.

*Со стороны органов зрения*

Нечасто: диплопия\*, нечеткость зрения\*

Редко: конъюнктивит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта*

Часто: тошнота\*, рвота\*, диарея\*, сухость слизистой оболочки полости рта<sup>§</sup>.

*Со стороны печени и желчевыводящих путей*

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

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

*Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки*

Очень часто: кожная сыпь<sup>§\*</sup>

Нечасто: алопеция

Редко: синдром Стивенса-Джонсона<sup>§</sup>

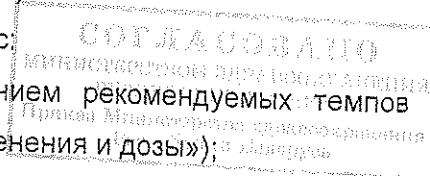
Очень редко: токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами.

В клинических исследованиях у взрослых частота развития кожной сыпи у больных, принимавших ламотриджин, составляла 8-12%, а у больных, принимавших плацебо, 5-6%. В 2% случаев возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, в основном макуло-папулезного характера, обычно появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата (см. раздел «Меры предосторожности»).

Имеются сообщения о случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственных реакциях, сопровождающихся эозинофилией и системными симптомами. Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых больных остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы (см. раздел «Меры предосторожности»).

Общий риск развития сыпи в значительной степени связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемых темпов наращивания доз ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- сопутствующим назначением вальпроата (см. раздел «Способ применения и дозы»).



Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями (см. *Нарушения со стороны иммунной системы*).

*Со стороны мышечной и соединительной ткани*

Часто: артралгия<sup>§</sup>

Очень редко: волчаночноподобный синдром.

Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костей, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, находящихся на длительной терапии ламотриджином. Механизм влияния ламотриджина на обмен веществ в костной ткани не определен.

*Нарушения общего характера и реакции в месте введения*

Часто: утомляемость\*, боль<sup>§</sup>, боль в спине<sup>§</sup>.

#### Информирование о подозреваемых побочных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых побочных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых побочных реакциях специалисты области здравоохранения могут посредством национальной системы информирования.

### ПЕРЕДОЗИРОВКА

*Симптомы и признаки*

Сообщалось об острой передозировке в дозах, превышающих максимальные терапевтические в 10-20 раз, включая случаи с летальным исходом. Передозировка проявилась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, большой судорожный припадок и кому. При передозировке также наблюдалось расширение QRS (замедление внутрижелудочковой проводимости). Расширение комплекса QRS более 0,1с может быть связано с более тяжелой токсичностью.

*Лечение*

В случае передозировки рекомендована госпитализация и проведение соответствующей поддерживающей терапии. При наличии показаний следует проводить терапию, направленную на снижение абсорбции (прием активированного угля). Дальнейшее лечение проводят в зависимости от клинической ситуации. Нет опыта применения гемодиализа в качестве лечения передозировки. В исследовании у 6 добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина выводилось из организма в течение четырехчасового сеанса гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

### МЕРЫ ПРЕДОСТОРОЖНОСТИ

*Кожная сыпь*

Имеются сообщения о побочных реакциях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях

потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, также известная как синдром гиперчувствительности (см. раздел «Побочное действие»).

У взрослых пациентов, включенных в исследования, в ходе которых ламотриджин применялся в соответствии с рекомендациями по дозированию, тяжелые кожные реакции наблюдались с частотой примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У больных с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 больных.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По данным исследований, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на ламотриджин, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии.

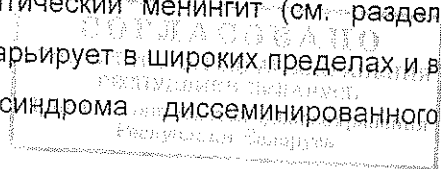
Кроме того, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- сочетанным применением с вальпроатом (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Осторожность необходима при назначении ламотриджина пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) при назначении ламотриджина пациентам с таким анамнезом была в три раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. 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 в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов. Если прием ламотриджина привел к развитию синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами, возобновлять прием ламотриджина нельзя.

Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови и печени и асептический менингит (см. раздел «Побочное действие»). Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома диссеминированного



внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов больной должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин должен быть отменен.

В большинстве случаев асептический менингит был обратимым. Симптомы прекращались при отмене препарата, однако, в нескольких случаях быстро возвращались при возобновлении приема, часто в более тяжелой форме. Пациентам не следует возобновлять терапию ламотриджином после ее прекращения в связи с развитием асептического менингита.

### *Гормональные контрацептивы*

#### *Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина*

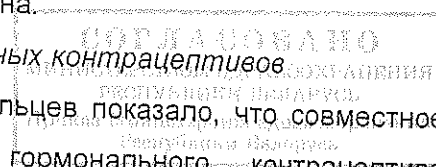
Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина в плазме (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»). Снижение концентрации ламотриджина связано с потерей контроля над припадками. После титрования для достижения максимального терапевтического эффекта может потребоваться повышение поддерживающих доз ламотриджина в 2 раза. При прекращении приема гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться вдвое. Увеличение концентрации ламотриджина может приводить к появлению дозозависимых побочных реакций, в связи с чем требуется проводить мониторинг пациентов в отношении появления побочных реакций.

У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы по схеме, включающей неделю неактивного лечения (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в указанный период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Изменение концентрации ламотриджина может приводить к появлению побочных реакций. Поэтому в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции).

Взаимодействие между ламотриджином и другими пероральными контрацептивами или гормональной заместительной терапией не изучалось, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

#### *Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов*

Исследование взаимодействия у 16 здоровых добровольцев показало, что совместное назначение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса





левоногестрела и изменениям концентрации фоликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и прочие виды взаимодействий»). Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых больных, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Такие больные должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях.

#### *Дегидрофолат редуктаза*

Ламотриджин является слабым ингибитором дегидрофолат редуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном назначении (см. раздел «Применение при беременности и лактации»). Однако было показано, что при длительном применении ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в эритроцитах или сыворотке крови при длительности приема препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначении ламотриджина длительностью до 5 лет.

#### *Почечная недостаточность*

В клинических исследованиях однократное назначение ламотриджина больным с конечной стадией почечной недостаточности не выявило значительных изменений концентрации препарата. Однако накопление глюкуронового метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении больных с почечной недостаточностью.

#### *Больные, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин*

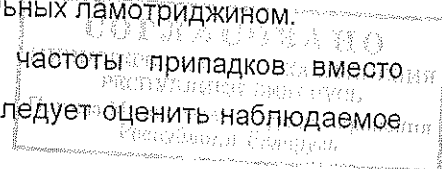
Нельзя назначать ламотриджин больным, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача.

#### *Эпилепсия*

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других противосудорожных препаратов, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение 2-х недель.

В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, мультиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении больных ламотриджином.

Может наблюдаться клинически значимое увеличение частоты приступов вместо улучшения. У пациентов с приступами более одного типа следует оценить наблюдаемое



улучшение контроля над припадками одного типа по сравнению с ухудшением контроля над припадками другого типа.

Прием ламотриджина может привести к ухудшению контроля над миоклоническими судорогами.

Полученные данные позволяют выдвинуть предположение о том, что терапевтическая эффективность приема ламотриджина в комбинации с противоэпилептическими средствами – ферментными индукторами ниже, чем при сочетанном применении препаратов этой группы, не являющимися индукторами ферментов. Причина этого явления неясна.

При применении ламотриджина у детей для лечения типичных абсансов эффект может наблюдаться не у всех пациентов.

#### *Клиническое ухудшение и суицидальный риск*

Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших противоэпилептические средства по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований данных препаратов показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышения риска суицида при применении ламотриджина. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения с рассмотрением в необходимых случаях соответствующего лечения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении суицидальных симптомов или поведения.

У пациентов с биполярным расстройством ухудшение депрессивных симптомов и/или появление суицидальности может появляться независимо от того, принимают ли они какие-либо препараты для лечения биполярного расстройства, включая Ламиктал. В связи с этим у пациентов с биполярным расстройством, получающих Ламиктал, 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, у которых было выявлено возникновение в значительной степени суицидальных мыслей до начала терапии, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения; такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов), и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом или ранее не отмечавшиеся.

### *Вспомогательные вещества*

Таблетки Ламиктал 25 мг, 50 мг и 100 мг содержат лактозу моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать данное лекарственное средство.

### *Развитие детей*

Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей.

### *Биполярное аффективное расстройство*

#### Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с увеличением рисков суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с большой депрессией и другими психическими нарушениями.

## **ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ СРЕДСТВАМИ И ПРОЧИЕ ВИДЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ**

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

УДФ-глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование микросомальных ферментов печени. В этой связи взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

*Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина*

Мощные ингибиторы глюкуронизации ламотриджина	Мощные индукторы глюкуронизации ламотриджина	Средства, мало влияющие на глюкуронизацию ламотриджина
---	--	--

ОБЩАЯ ФОРМА  
АКЦИОННО-ОБЩЕСТВЕННАЯ ФИРМА  
ПРОДУКЦИЯ СОВЕТСКОГО  
ПРОЕКТА Министрства здравоохранения  
Индустрия Улан-Удэ

вальпроат	карбамазепин	препараты лития
	фенитоин	бупропион
	примидон	оланзапин
	фенобарбитал	окскарбазепин
	рифампицин	фелбамат
	лопинавир / ритонавир	габапентин
	атазанавир / ритонавир <sup>§</sup>	леветирацетам
	комбинированный препарат	прегабалин
	этинилэстрадиол / левоноргестрел*	топирамат
		зонисамид
	арипипразол	

<sup>§</sup> Рекомендации по дозированию представлены в разделе «Способ применения и дозы».

\*Влияние прочих пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотриджина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

#### Взаимодействие с другими противосудорожными средствами

Вальпроат, который подавляет глюкуронизацию ламотриджина, снижает скорость его метаболизма и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза. У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатом, должен использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противосудорожные препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют микросомальные ферменты печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. У пациентов, получающих сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном, должен использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у больных, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти симптомы обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при приеме ламотриджина и окскарбазепина здоровыми добровольцами; результат снижения доз не изучался.

В литературе есть сообщения о снижении концентрации ламотриджина при его приеме в комбинации с окскарбазепином. Однако в проспективном исследовании у здоровых взрослых добровольцев было продемонстрировано, что при сочетанном применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушали метаболизм друг друга. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должен использоваться режим дозирования как

при приеме ламотриджина в рамках комбинированной терапии без вальпроата и без индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев сочетанное применение фелбамата (в дозе 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 основе ретроспективного анализа концентрации ламотриджина в плазме у пациентов, получающих ламотриджин в комбинации с габапентином или без него, можно полагать, что габапентин не приводит к изменению клиренса ламотриджина.

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

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотриджина, т.е. прегабалин и ламотриджин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом.

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

В исследовании у пациентов с эпилепсией прием зонизамида (в дозе 200 – 400 мг в сутки) совместно с ламотриджином (в дозе 150 – 500 мг в сутки) в течение 35 дней не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина.

Несмотря на то, что сообщалось об изменении концентраций в плазме других противосудорожных препаратов, контролируемые исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации в плазме крови других противосудорожных средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие противосудорожные препараты из связи с белками плазмы крови.

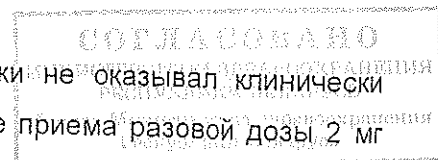
#### Взаимодействие с другими психотропными средствами

Ламотриджин в дозе 100 мг/сут не вызывал изменения фармакокинетики лития после применения безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) совместно с ламотриджином у 20 здоровых добровольцев.

Множественный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 пациентов и вызывал незначительное увеличение площади под кривые концентрации (AUC) ламотриджина глюкуронида.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно, что обычно не является клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Множественный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг



четырнадцатью здоровыми добровольцами. При этом отмечалась сонливость: у 12 из 14 пациентов при сочетанном приеме ламотриджина и рисперидона; у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона; ни у одного пациента – при приеме одного ламотриджина.

В исследовании у 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством первого типа, принимающих ламотриджин в соответствии с установленным режимом дозирования (100-400 мг/сут), доза арипипразола была увеличена с 10 мг/сутки до 30 мг/сутки в течение 7 дней с дальнейшим приемом арипипразола один раз в сутки в течение последующих 7 дней. В результате было отмечено снижение AUC и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 10%, что клинически незначимо.

Эксперименты *in vitro* показали, что инкубация с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное ингибирующее влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Эти исследования также позволяют предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон также вряд ли могут оказывать влияние на метаболизм ламотриджина.

Кроме того, изучение метаболизма бифуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6.

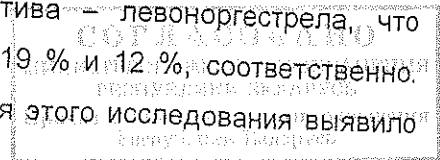
#### Взаимодействие с гормональными контрацептивами

*Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.*

В исследовании у 16 женщин-добровольцев прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызвал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что привело к снижению AUC и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 52% и 39%, соответственно. В течение недели, свободной от приема активного препарата, наблюдалось повышение плазменной концентрации ламотриджина, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в среднем в 2 раза выше, чем в период активной терапии (см. раздел «Меры предосторожности»). Применение гормональных контрацептивов не требует корректировки рекомендуемого режима повышения доз ламотриджина, однако в большинстве случаев при начале или прекращении приема гормональных контрацептивов потребуются повышение или снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

*Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов*

В исследовании у 16 женщин-добровольцев в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола – компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива – левоноргестрела, что приводило к снижению AUC и  $C_{max}$  левоноргестрела на 19% и 12%, соответственно. Измерение сывороточных ФСГ, ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило



небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменной концентрации прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено (см. раздел «Меры предосторожности»). Влияние доз ламотриджина выше 300 мг/сут не изучалось, и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

#### Взаимодействия с другими препаратами

В исследовании у 10 мужчин-добровольцев рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

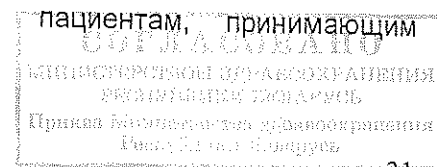
В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводил к снижению значений AUC и  $C_{max}$  ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32 % и 6 %, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующее лечение атазанавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Данные оценки *in vitro* указывают на то, что ламотриджин, но не его метаболит 2-N-глюкуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов OCT2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотриджин является ингибитором OCT2 с величиной  $IC_{50}$  53,8 мкМ. Сочетанное применение ламотриджина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, являющимися субстратами OCT2 (например, метформин, габапентин и варениклин) может приводить к увеличению концентрации данных лекарственных средств в плазме.

Клиническая значимость данного явления не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при совместном применении ламотриджина с вышеуказанными лекарственными средствами.

## **ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ АВТОМОБИЛЕМ И ДРУГИМИ МЕХАНИЗМАМИ**

В связи с наличием индивидуальных особенностей при ответе на лечение противозепилептическими лекарственными средствами, пациентам, принимающим



Ламиктал для лечения эпилепсии, необходимо проконсультироваться с врачом в отношении возможности управления автомобилем при эпилепсии.

Исследования по оценке влияния ламотриджина на способность водить автомобиль или управлять механизмами не проводились. Два исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз, равновесие тела и субъективный седативный эффект не отличается от плацебо. В клинических исследованиях выявлены побочные реакции неврологического характера (головокружение и диплопия), связанные с приемом ламотриджина. Решение о возможности пациента, принимающего ламотриджин, управлять автомобилем или движущимися механизмами должен принять врач. Пациент должен оценивать, как лечение препаратом Ламиктал влияет на него, перед управлением автомобилем или движущимися механизмами.

### ФОРМА ВЫПУСКА

*Таблетки 25 мг, 50 мг и 100 мг:* по 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

*Таблетки жевательные / диспергируемые 2 мг:* По 30 таблеток в белый флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), с защитой от детей и контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

*Таблетки жевательные / растворимые 5 мг, 25 мг и 100 мг:* по 10 таблеток в блистер из Ал/ПВХ/ПВДХ. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

### СРОК ГОДНОСТИ

3 года для таблеток 25 мг, 50 мг и 100 мг.

3 года для таблеток жевательных / растворимых 5 мг, 25 мг и 100 мг.

2 года для таблеток жевательных / диспергируемых 2 мг.

Не использовать после истечения срока годности.

### УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

*Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг.* При температуре не выше 30°C.

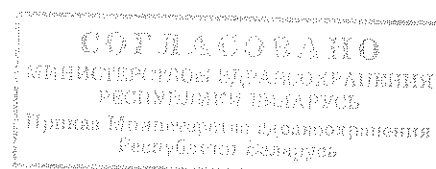
*Таблетки жевательные / растворимые 5 мг, 25 мг, 100 мг.* При температуре ниже 30 °C в защищенном от влаги и света месте.

*Таблетки жевательные / диспергируемые 2 мг.* При температуре ниже 30 °C.

Хранить в недоступном для детей месте.

### УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК

По рецепту.





## ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А./ GlaxoSmithKline Pharmaceuticals S.A.

Юридический адрес:

189 улица Грюнвальдска, 60-322 Познань, Польша/ 189 Grunwaldzka Street, 60-322  
Poznan, Poland

За дополнительной информацией обращаться по адресу:

Представительство ООО «GlaxoSmithKline Export Limited» (Великобритания) в Республике Беларусь

Минск, ул. Воронянского 7А, офис 400

Тел.: + 375 17 213 20 16; факс + 375 17 213 18 66

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний ГСК.

©2018 Группа компаний GSK или их правообладатель.

