

## **Состав**

*действующее вещество:* ламотриджин;

1 таблетка содержит ламотриджина 25 мг;

*вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный, повидон, натрия крахмала (тип А), лактоза, магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с фаской, без насечки.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Ламотриджин. Код АТХ N03A X09.

## **Фармакодинамика**

Ламотриджин - производная вещества фенилтриазину - противоэпилептическое средство, механизм действия которого связан с блокадой потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов в фазе медленной инактивации и угнетением избыточного высвобождения возбуждающих нейротрансмиттеров, прежде всего глутамата (аминокислоты, которая играет значительную роль в развитии эпилептического приступа).

## **Фармакокинетика**

После приема внутрь препарат быстро и полностью абсорбируется в пищеварительном тракте. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5 часа.

Ламотриджин подвергается интенсивному метаболизму, основным метаболитом является N-глюкуронид.

У взрослых период полувыведения составляет 29 часов. Ламотриджин имеет линейный фармакологический профиль. У детей период полувыведения меньше, чем у взрослых. Выводится, главным образом, в виде метаболитов и частично в неизменном виде, преимущественно с мочой. У детей период полувыведения

меньше, чем у взрослых.

### Особые группы пациентов.

#### *Дети.*

Клиренс в зависимости от массы тела у детей выше, чем у взрослых, высокие показатели - у детей в возрасте до 5 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 повышением среднего значения до 45 - 50 часов при одновременном применении исключительно с вальпроатом.

#### *Пациенты пожилого возраста.*

Сообщалось, что результаты фармакокинетического анализа в группах пациентов, который включал как пациентов пожилого возраста, так и молодых пациентов с эпилепсией, которые принимали участие в одном исследовании, обнаружил, что клиренс ламотриджина не изменился клинически значимой степени. Есть данные, что после однократных доз явный клиренс уменьшился на 12% с 35 мл/мин/кг у пациентов в возрасте 20 лет до 31 мл/мин/кг у пациентов в возрасте 70 лет. Снижение после 48 недель лечения составило 10% от 41 мл/мин у молодых пациентов до 37 мл/мин у пожилых пациентов. Сообщалось, что фармакокинетика ламотриджина была изучена у пациентов пожилого возраста, которым была назначена однократно 150 мг. Также сообщалось, что среднее значение клиренса у пациентов пожилого возраста (0,39 мл/мин/кг) находится между средним значением клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), полученного в исследованиях, проведенных среди взрослых пациентов не летнего возраста после получения ими одноразовой дозы от 30 до 450 мг.

#### *Пациенты с нарушением функции почек.*

Во время исследований пациентам с хроническими нарушениями функции почек и пациентам на гемодиализе была применена разовую дозу в 100 мг ламотриджина. Средние значения CL/F составляли 0,42 мл/мин/кг (хронические нарушения функции почек), 0,33 мл/мин/кг (период между гемодиализом) и 1,57 мл/мин/кг (при гемодиализа) по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых пациентов. Период полувыведения из плазмы составлял 42,9 часа (хронические нарушения функции почек), 57,4 часа (период между гемодиализом) и 13,0 часа (во время гемодиализа), по сравнению с 26,2 часа у здоровых пациентов. В течение четырехчасовой сессии гемодиализа количество ламотриджина снижалась примерно на 20% (от 5,6 до 35,1). Для данной группы пациентов определения начальной дозы ламотриджина должна основываться на режиме

приема противоэпилептических препаратов пациентом снижение поддерживающей дозы может быть эффективным для пациентов со значительной функциональной почечной недостаточностью.

*Пациенты с нарушением функции печени.*

Фармакокинетические исследования однократной дозы проводилось с участием пациентов с различной степенью нарушения функции печени и здоровых добровольцев. Среднее значение явного клиренса ламотриджина составило 0,31 мл/мин/кг, 0,24 мл/мин/кг и 0,10 мл/мин/кг у пациентов со степенью А, В и С (по классификации Чайльд - Пью) нарушения функции печени соответственно по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых пациентов. Обычно начальная, повышенная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены примерно на 50% для пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени (степень В по классификации Чайльд - Пью) и на 75% у пациентов с тяжелой степенью (степень С по классификации Чайльд - Пью) нарушения функций печени. Повышенную и поддерживающую дозы необходимо корректировать в зависимости от реакции на лечение.

## **Показания**

*Эпилепсия.*

Взрослые и дети в возрасте от 13 лет: монотерапия и дополнительная терапия парциальных и генерализованных припадков эпилепсии, включая тонико-клонические припадки, а также припадков, связанных с синдромом Леннокса - Гасто. Лекарственное средство Ламотрин назначают как дополнительную терапию, но при синдроме Леннокса - Гасто он может быть назначен как начальный противоэпилептический препарат (ПЭП).

Дети в возрасте от 2 до 12 лет дополнительная терапия эпилепсии, в частности парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические припадки, а также припадков, связанных с синдромом Леннокса - Гасто.

Монотерапия типичных абсансов.

*Биполярное расстройство у взрослых.*

Взрослые (от 18 лет).

Для предотвращения депрессивным состояниям у больных с биполярным расстройством I типа, которые в основном страдают депрессивные состояния.

Ламотриджин не показан для неотложной терапии маниакальных или депрессивных эпизодов.

## **Противопоказания**

Гиперчувствительность к ламотриджину или другим компонентам препарата.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий**

Было установлено, что уридин 5'-дифосфо (УДФ) -глюкуронил трансфераза (УГО) - это фермент, который отвечает за метаболизм ламотриджина. Таким образом, препараты, которые индуцируют или ингибируют печеночные, могут влиять на клиренс ламотриджина. Индукторы фермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4) сильной или умеренной действия, которые, как известно, индуцируют УГО, также могут усилить метаболизм ламотриджина.

Те препараты, которые, как доказано, клинически значимое влияние на метаболизм ламотриджина, изложенные в таблице 1. Специальные рекомендации по дозировке этих лекарственных средств представлены в разделе «Способ применения и дозы».

Нет доказательств того, что ламотриджин может вызвать клинически значимую стимуляцию или подавление окислительных ферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, однако этот эффект умеренный и не имеет значительных клинических последствий.

Таблица 1 Влияние других лекарств на глюкуронизацию ламотриджина

Лекарства, которые значительно подавляют глюкуронизацию ламотриджина	Лекарства, которые значительно индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	Лекарства, которые не подавляют но не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина
----------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------

Вальпроат		Литий
		бупропион
	карбамазепин	оланзапин
	фенитоин	окскарбазепин
	примидон	фелбамат
	фенобарбитал	габапентин
	рифампицин	леветирацетам
	Лопинавир / ритонавир	прегабалин
	Атазановир / ритонавир *	топирамат
	Комбинация «этинилэстрадиол / левоноргестрел» **	зонизамид
	арипипразол	
	Лакозамид	
	Перампанел	

\* Относительно дозировки см. подразделение «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы».

\*\* Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительной препараты не изучались, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина (см. Раздел «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы» по дозировке для женщин, принимающих гормональные контрацептивы и подразделение «Гормональные контрацептивы» раздела «Особенности применения»).

Взаимодействие с противосудорожными препаратами (см. Также раздел «Способ применения и дозы»).

Вальпроат, который тормозит печеночные ферменты, замедляет метаболизм ламотриджина и увеличивает его период полувыведения примерно в 2 раза.

Некоторые противоэпилептические препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие микросомальные ферменты цитохрома P450, индуцируют метаболизм печеночные ферменты и ускоряют метаболизм ламотриджина.

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны центральной нервной системы, включающие головокружение, атаксию, диплопию, помутнение зрения и тошноту, у пациентов, получавших карбамазепин одновременно с ламотриджином. Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы карбамазепина. Подобные эффекты проявились в ходе исследования ламотриджина и окскарбазепина с участием взрослых добровольцев, но уменьшение дозы изучено не было. Известно, что в исследовании на здоровых взрослых добровольцах, получавших дозу ламотриджина 200 мг и дозу окскарбазепина 1200 мг, было выявлено, что окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин в свою очередь не менял метаболизм окскарбазепина.

Сообщалось, что в исследовании с участием добровольцев было выявлено, что совместное применение фельбамата в дозе 1200 мг 2 раза в сутки и ламотриджина в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику последнего.

Согласно данным ретроспективного анализа плазменных уровней у пациентов, получавших ламотриджин, с габапентином или без, было обнаружено, что габапентин не меняет имеющийся уровень клиренса ламотриджина.

Известно, что потенциальная медикаментозная взаимодействие между леветирацитамом и Ламикталом была изучена путем оценки уровня концентраций обоих препаратов в сыворотке крови во время плацебо-контролируемых клинических исследований. Согласно этим данным вещества не изменяют фармакокинетику друг друга.

Стойкая концентрация ламотриджина в плазме крови не изменяется при совместном применении с прегабалином (200 мг 3 раза в сутки).

Фармакокинетического взаимодействия между ламотриджином и прегабалином нет.

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

Известно, что по данным исследования, применение зонисамид (200-400 мг / сут) вместе с ламотриджином (150-500 мг / сут) в течение 35 дней для лечения

эпилепсии не имело существенного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

На концентрацию ламотриджина в плазме не влияло совместное применение лакозамиду (200, 400 или 600 мг / сут) в плацебо-контролируемых клинических испытаниях у пациентов с парциальными приступами судорог. По данным из трех плацебо-контролируемых клинических исследований дополнительного одновременного приема перампанелю у пациентов с парциальными и первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, самая высокая исследованная доза перампанелю (12 мг / сут) увеличила клиренс ламотриджина менее чем на 10%. Этот эффект не считается клинически значимым.

Хотя описаны случаи изменения концентрации других противоэпилептических препаратов в плазме крови, доступные данные исследований показывают, что ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих противоэпилептических средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не влияет на связывание других противоэпилептических препаратов с белками плазмы крови.

*Взаимодействие с другими психотропными веществами (см. Также раздел «Способ применения и дозы»).*

Известно, что при одновременном применении 100 мг / сут ламотриджина и 2 г глюконата лития, применялся 2 раза в сутки в течение 6 дней 20 пациентам, фармакокинетика лития без изменений. Применение многократных пероральных доз бупропиона не имеют статистически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина в исследовании на 12 пациентах, наблюдается лишь слабое повышение уровня глюкуронида ламотриджина. Известно, что в исследовании с участием взрослых добровольцев 15 мг оланзапина уменьшали площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) и максимальную концентрацию (C<sub>max</sub>) ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно. Такой выраженный эффект в клинической практике встречается редко. Ламотриджин в дозе 200 мг не влияет на фармакокинетику оланзапина. Многократные пероральные дозы ламотриджина 400 мг в сутки не имеют клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона при приеме разовой дозы 2 мг. При совместном применении 2 мг рисперидона с ламотриджином сообщалось о возникновении сонливости. Доступные данные указывают на то, что не было выявлено ни одного случая сонливости при применении только ламотриджина.

Известно, что в клиническом исследовании с привлечением 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством, получавших ламотриджин ( $\geq 100$  мг / сут) и арипипразол с постепенным увеличением дозы от 10 мг / кг до 30 мг / кг в течение 7 дней, а затем еще в течение 7 дней, наблюдалось примерно 10% уменьшение максимальной концентрации и AUC ламотриджина. Не ожидается, что этот эффект будет иметь клинические последствия.

Результаты экспериментов *in vitro* показали, что на формирование первичного метаболита ламотриджина, 2-N-глюкуронида, только в минимальной степени влияет amitriptilin, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам. По данным изучения метаболизма буфуралол в микросомах печени человека можно определить, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся главным образом с помощью CYP 2D6.

Результаты опытов *in vitro* дают основания утверждать, что на клиренс ламотриджина не могут влиять клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон.

#### Взаимодействие с гормональными контрацептивами.

##### *Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.*

Есть данные, что комбинация «этинилэстрадиол 30 мкг / левоноргестрел 150 мкг» увеличивает выведение ламотриджина приблизительно в 2 раза, что в свою очередь приводит к уменьшению площади под кривой AUC и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. При недельного перерыва в применении контрацептива (так называемый неделю без контрацептива) концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно возрастала, достигая концентрации, которая была примерно в 2 раза выше, чем при совместном применении препаратов (см. Раздел «Способ применения и дозы» и раздел «Особенности применения»).

##### Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов.

Известно, что по данным исследований, у женщин неизменная доза ламотриджина 300 мг не влияла на фармакокинетику этинилэстрадиола, который является частью комбинированной таблетки перорального контрацептива. Наблюдалось постоянное небольшое увеличение выведения левоноргестрела, что в свою очередь вызывало уменьшение площади под кривой AUC и  $C_{max}$  левоноргестрела в среднем на 19% и 12% соответственно. Измерения сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона в течение исследования показало

подавление яичниковой гормональной активности у некоторых женщин, хотя измерения уровня прогестерона в сыворотке крови обнаружили, что нет никаких гормональных симптомов овуляции у одной из женщин. Влияние изменений уровня сывороточных фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и незначительного увеличения вывода левоноргестрела на овуляторной активности яичников неизвестен (см. Раздел «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы» по дозировке для женщин, принимающих гормональные контрацептивы и подразделение «Гормональные контрацептивы» раздела «Особенности применения»). Известно, что влияние ламотриджина в суточной дозе 300 мг не исследовался. Сообщалось, что исследования других гормональных контрацептивов также не проводились.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

Известно, что исследования с участием 10 мужчин-добровольцев, принимавших рифампицин, увеличивался уровень вывода и уменьшался период полувыведения ламотриджина вследствие индукции печеночных ферментов, ответственных за печеночные.

Для пациентов, получающих терапию рифампицином, следует применять режим лечения, рекомендованный для лечения ламотриджином и соответствующими индукторами глюкуронизации (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

По данным исследований, с участием здоровых добровольцев, лопинавир / ритонавир примерно вдвое снижают плазменную концентрацию ламотриджина путем индукции глюкуронизации.

Для пациентов, получающих терапию лопинавир / ритонавиром, следует применять режим лечения, рекомендованный для сопутствующего применения ламотриджина с соответствующими индукторами глюкуронизации (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Применение атазанавира / ритонавира (300 мг / 100 мг) уменьшает AUC и максимальной концентрации ламотриджина в плазме крови (в дозе 100 мг) в среднем на 32% и 6% соответственно (см. Раздел «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела « способ применения и дозы »). Данные изучения *in vitro* влияния ламотриджина на органические катионные транспортеры 2 (ОКТ 2) показали, что ламотриджин, но не N (2) -глюкуронид метаболит, является ингибитором ОКТ 2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Ламотриджин является ингибитором ОКТ 2 с показателями IC<sub>50</sub> 53,8 мкм и 186 мкм соответственно (см. Раздел «Особенности применения»).

## Взаимодействие с привлечением лабораторных тестов.

Сообщалось о взаимодействии ламотриджина с тестами, которые применяются для быстрого определения некоторых лекарственных средств в моче, результатом чего могут стать ложно-положительные показатели, особенно при определении фенциклидин. Для подтверждения положительных результатов необходимо применить альтернативный более специфический химический метод.

## **Особенности применения**

### *Кожная сыпь*

В течение первых 8 недель от начала лечения ламотриджином может возникать побочная реакция со стороны кожи в виде сыпи. В большинстве случаев сыпь умеренные и проходят без лечения, однако сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций, которые требуют госпитализации и отмены препарата. К ним относятся случаи возникновения высыпаний, потенциально угрожающих жизни, в частности синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, а также лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS) также известна как синдром гиперчувствительности (HSS) (см. раздел «Побочные реакции»).

Известно, что у взрослых, принимавших участие в исследованиях с соблюдением современных рекомендаций по дозировке ламотриджина, частота тяжелых кожных высыпаний составляла примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно у половины этих случаев диагностировался синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000).

У детей риск возникновения серьезных кожных высыпаний выше, чем у взрослых. Известно, что по данным исследований с применением ламотриджина, частота случаев сыпи, которые приводили к госпитализации, у детей варьирует от 1 на 300 до 1 на 100 больных.

У детей первые признаки кожных высыпаний могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачам следует помнить о возможности развития побочной реакции на препарат у детей, у которых возникают высыпания и лихорадка в течение первых 8 недель терапии.

Общий риск возникновения кожных высыпаний, очевидно, тесно связан с высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения доз при терапии ламотриджином (см. Раздел «Способ применения и дозы»), а также с сопутствующим применением вальпроата (см.

Раздел «Способ применения »).

С осторожностью следует назначать ламотриджин пациентам, у которых были аллергия или сыпь при применении других противоэпилептических препаратов в анамнезе, поскольку частота появления умеренных высыпаний после лечения ламотриджином у этой группы пациентов была в 3 раза выше, чем в группе без такого анамнеза.

Все пациенты (взрослые и дети), в которых появилась сыпь, должны быть немедленно осмотрены врачом и немедленно прекратить лечение ламотриджином, за исключением тех случаев, когда развитие высыпаний не связан с приемом ламотриджина. Не рекомендуется восстанавливать прием ламотриджина в случаях, когда его предварительное назначение было отменено в связи с развитием кожных реакций, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения не превышает риск возникновения побочных реакций. Если применение ламотриджина привело к развитию синдрома Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами, восстанавливать прием ламотриджина нельзя.

Сообщалось, что сыпь является частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами, включают лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения крови, нарушение функции печени и асептический менингит (см. Раздел «Побочные реакции»). Синдром может иметь различные степени тяжести и изредка может приводить к диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Ранние признаки гиперчувствительности (например, лихорадка и лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии кожных высыпаний. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно осмотреть и, при отсутствии других причин, прекратить прием ламотриджина. В большинстве случаев после отмены препарата асептический менингит имеет обратное развитие, но в некоторых случаях может поворачиваться при повторном назначении ламотриджина. Повторное назначение ламотриджина вызывает быстрое возвращение симптомов, часто имеют более тяжелый характер. Пациентам, которым ламотриджин был отменен в связи с появлением асептического менингита при предыдущем его назначении, назначать ламотриджин повторно нельзя.

#### *Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)*

Сообщалось о ГЛГ у пациентов, принимавших ламотриджин (см. Раздел «Побочные реакции»). ГЛГ характеризуется следующими признаками и симптомами, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы,

гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, повышение сывороточной концентрации ферритина, гипертриглицеридемия и нарушение функции печени и свертываемость крови. Симптомы возникают, как правило, в течение 4 недель от начала лечения.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, связанных с ГЛГ, а также им следует посоветовать немедленно обратиться к врачу в случае появления этих симптомов во время лечения ламотриджином.

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

### *Клиническое ухудшение и суицидальный риск*

У больных эпилепсией могут возникать симптомы депрессии и / или биполярного расстройства и существуют свидетельства того, что больные эпилепсией и биполярное расстройство имеют повышенный суицидальный риск.

По данным мета-анализа с применением противоэпилептических препаратов, включая ламотриджин, было продемонстрировано незначительное увеличение риска суицидальных намерений и поведения. Механизм этого риска неизвестен, но имеющиеся данные не исключают возможности увеличения этого риска путем применения ламотриджина. Поэтому пациентов следует тщательно наблюдать по суицидальных намерений и поведения. В случае появления таких признаков пациентам и тем, кто ухаживает за ними, следует обратиться за медицинской помощью.

Необходимо тщательно наблюдать за пациентами, которые принимают ламотриджин по поводу биполярных расстройств, чтобы не пропустить клиническое ухудшение (включающее появление новых симптомов) или суицидальность, особенно в начале курса лечения или при изменении дозы.

Пациенты, имеющие в анамнезе суицидальное поведение или мысли или демонстрировали в значительной степени суицидальные намерения до начала лечения, имеют больший риск появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, что будет требовать тщательного наблюдения во время лечения.

Пациентов и лиц, ухаживающих за ними, следует предупредить о необходимости наблюдения за любым ухудшением их состояния (включая появление новых симптомов) и / или появлением суицидальных намерений / попыток или склонности к самоповреждению для своевременного обращения за медицинской

помощью при возникновении этих симптомов.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в терапевтический режим, а если нужно прекратить лечение пациентов с проявлениями клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и / или появлением суицидальных намерений / поведения, особенно если эти симптомы являются тяжелыми, возникли внезапно и не является частью уже имеющихся симптомов.

### Гормональные контрацептивы

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

Были получены данные, что комбинация «этинилэстрадиол 30 мкг / левоноргестрел 150 мкг» увеличивает выведение ламотриджина приблизительно в 2 раза, что в свою очередь уменьшает уровень ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Для получения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев надо будет увеличить (путем титрования) поддерживающую дозу ламотриджина (в 2 раза). У женщин, которые еще не применяют препараты-индукторы печеночные ферменты и уже применяют гормональные контрацептивы с недельным перерывом между курсами (так называемый неделю без контрацептивов), может наблюдаться постепенное временное повышение уровня ламотриджина во время недельного перерыва. Это повышение будет большим, если дозу ламотриджина увеличить за несколько дней до или в течение недельного перерыва (подробная информация по дозировке - в подразделе «Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов» раздела «Способ применения и дозы»). Поэтому женщинам, которые начинают принимать пероральные контрацептивы или заканчивают курс применения пероральных контрацептивов, следует постоянно находиться под наблюдением врача и в большинстве случаев им нужна будет коррекция дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительной препараты не были изучены, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина.

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

Сообщалось, что по результатам клинического исследования по изучению взаимодействия было выявлено 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 «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Влияние этих изменений на овуляцию яичников неизвестен. Но нельзя отбрасывать возможности, у некоторых пациентов, одновременно принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения приводят к снижению эффективности последних. Поэтому пациентам следует своевременно сообщать об изменениях в менструальном цикле, например о появлении внезапного кровотечения.

#### *Дигидрофолатредуктаза*

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном применении ламотриджина возможен его влияние на метаболизм фолатов. Однако при длительном применении ламотриджина не происходит каких-либо существенных изменений количества гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах в течение 1 года, а также концентрации фолатов в эритроцитах в течение 5 лет.

#### *Нарушение функции почек*

У пациентов с терминальной стадией нарушения функции почек концентрация ламотриджина в плазме крови существенно не меняется. Однако возможна кумуляция глюкуронидного метаболита. Применять препарат для лечения пациентов с поражением почек следует с осторожностью.

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

Ламотрин не следует принимать пациентам, которые уже лечатся любым другим препаратом, содержащим ламотриджин, без консультации врача.

#### *Бругадоподобни изменения на ЭКГ*

Сообщалось о развитии аритмогенной аномалии ST-T, а также типовых бругадоподобных изменений на ЭКГ у пациентов, получавших ламотриджин. В связи с этим перед применением ламотриджина пациентам с синдромом Бругада следует тщательно рассмотреть возможность такого лечения.

#### *Применение у детей*

Информация о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, а также когнитивный, эмоциональный и поведенческий развитие детей отсутствует.

## Эпилепсия

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

По опубликованным данным, тяжелые эпилептические припадки могут вызвать рабдомиолиз, полиорганной недостаточности и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом.

Аналогичные случаи возможны и на фоне лечения ламотриджином. Может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в частоте возникновения приступов вместо улучшения состояния. У пациентов, имеющих более 1 тип приступов, улучшение контроля за одним типом приступов следует тщательно взвесить сравнению с ухудшением контроля за другим типом приступов. Лечение Ламикталом может обострять миоклонические припадки.

Есть данные, что ответ на лечение комбинацией с индукторами ферментов является слабее, чем на лечение комбинацией противоэпилептическими средствами, не индуцируют ферменты. Причина этого неизвестна.

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

### Меры безопасности, связанные с биполярным расстройством

#### *Дети (до 18 лет)*

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения у детей (в возрасте до 18 лет) с большими депрессивными расстройствами и другими психическими расстройствами.

*Лекарственное средство содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными заболеваниями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы Лаппа или нарушение мальабсорбции глюкозы-галактозы, не следует его принимать.*

*Лекарственное средство содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в таблетку, то есть практически свободный от натрия.*

**Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с механизмами**

Доступные данные указывают на то, что эффект ламотриджина, связанный с координацией зрения, движения глаз, управлением телом и субъективный седативный эффект не отличаются от такового у плацебо. В период лечения ламотриджином возможные побочные реакции неврологического характера, такие как головокружение и диплопия. Пациенты должны оценить собственную реакцию на лечение ламотриджином и проконсультироваться с врачом о возможности управления автомобилем и работы с движущимися механизмами на фоне приема ламотриджина, поскольку реакция на лечение противосудорожными препаратами характеризуется индивидуальными различиями.

### **Применение в период беременности или кормления грудью**

Риск, связанный с применением противоэпилептических препаратов в целом.

Женщинам детородного возраста нужна консультация специалиста. Следует рассмотреть вопрос о лечении противоэпилептическими препаратами, когда женщина планирует беременность. У женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, необходимо избегать резкой отмены противоэпилептических препаратов, поскольку это может привести к рецидиву эпилептических приступов, может иметь серьезные последствия для женщины и плода. В любых случаях следует отдавать предпочтение монотерапии, поскольку применение комбинированной терапии ПЭП может быть связано с повышением риска развития врожденных пороков по сравнению с монотерапией, в зависимости от применяемых ПЭП.

Риск, связанный с применением ламотриджина.

*Беременность.*

Большое количество данных по беременным женщинам, получавшим монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности (более 8700), не указывают на существенное повышение риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, в том числе оральных ущелий. Исследования на животных показали эмбриофетальной токсичность.

Если терапия Ламикталом считается необходимым во время беременности, рекомендуется применение в минимально возможной терапевтической дозе.

Ламотриджин имеет слабый ингибиторный влияние на дигидрофолатредуктазу и поэтому теоретически может повысить риск нарушения эмбрионального развития путем уменьшения уровня фолиевой кислоты (см. Раздел «Особенности применения»). 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. Были случаи уменьшения уровня ламотриджина в период беременности, потенциально увеличивали риск потери контроля за припадками. После родов уровень ламотриджина может быстро увеличиться с потенциальным риском возникновения дозозависимых побочных реакций. Поэтому уровень ламотриджина в сыворотке крови следует проверять перед, в период беременности и после родов. В случае необходимости дозу ламотриджина следует модифицировать для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке крови на том уровне, который был до беременности, или адаптировать в соответствии с клинического состояния. Дополнительно следует контролировать дозозависимы побочные реакции после рождения ребенка.

#### *Период кормления грудью.*

Сообщалось, что ламотриджин проникает в грудное молоко в переменных концентрациях. При этом уровень ламотриджина у младенца может достигать 50% соответствующего уровня у матери. Поэтому у некоторых детей, которые находились на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови может достигать уровней, при которых возможен фармакологический эффект. В связи с этим польза от кормления грудью должна быть сравнима с возможным риском возникновения побочных реакций у ребенка. Если женщина, которая получает лечение ламотриджином, решает кормить грудью, необходимо тщательно наблюдать за малышом и отслеживать нежелательные явления, такие как седативный эффект, сыпь, недостаточный прирост массы тела.

#### *Фертильность.*

Известно, что применение ламотриджина в ходе репродуктивных исследований на животных не нарушало фертильности. Данных о влиянии ламотриджина на фертильность у людей нет.

### **Способ применения и дозы**

Лекарственное средство Ламотрин, таблетки, следует глотать не разжевывая но не разламывая.

Если расчетная доза ламотриджина (например, для лечения детей, страдающих эпилепсией, или пациентов с нарушением функции печени) не является кратной целым таблеткам, доза вводимого должна соответствовать ближайшей меньшему количеству целых таблеток.

При невозможности дозирования Ламотрин для детей необходимо применять ламотриджин в другой лекарственной форме и в соответствующей дозировке.

Повторный начало лечения.

Когда пациенту, прекратил лечение, возобновляют лечение, нужно четко установить необходимость увеличения поддерживающей дозы, так как существует риск возникновения высыпаний через высокую начальную дозу и превышение рекомендованной схемы повышения дозы ламотриджина. Чем больше интервал после приема предыдущей дозы, тем больше внимания нужно уделить режима увеличения дозы до уровня поддерживающей дозы. Когда интервал после прекращения приема ламотриджина превысил в 5 раз время полувыведения, дозу ламотриджина увеличивают до поддерживающей дозы в соответствии с существующей схемы.

Не рекомендуется повторно начинать лечение ламотриджином, если лечение было прекращено в связи с появлением высыпаний вследствие предыдущего лечения ламотриджином. В таком случае при решении вопроса о повторном назначении препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу и возможный риск от лечения.

### Эпилепсия.

Рекомендации по увеличению дозы и поддерживающие дозы для взрослых и детей от 13 лет (таблица 2), а также для детей от 2 до 12 лет (таблица 3) приведены ниже. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и темп дальнейшего ее увеличения (см. Раздел «Особенности применения»).

В случае отмены сопутствующих ПЭП или добавления других ПЭП/лекарственных средств в схемы лечения, содержащие ламотриджин, следует учитывать влияние, которое они могут иметь на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Таблица 2 Рекомендуемая схема лечения эпилепсии для взрослых и детей от 13 лет

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
---------------	------------------	------------------	-----------------------------

<p><b>Монотерапия:</b></p>	<p>25 мг/сутки (один прием)</p>	<p>(один прием) 50 мг/сутки (один прием)</p>	<p>100 – 200 мг/сутки (один или два приема).</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 50 - 100 мг каждые один или два недели до достижения оптимального ответа.</p> <p>Некоторым пациентам требовалась доза 500 мг / сутки для достижения желаемого ответа.</p>
----------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия с применением вальпроата** (ингибитора печеночные ферменты, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>12,5 мг/сутки (приимати по 25 мг через день)</p>	<p>25 мг/сутки (один прием)</p>	<p>100 – 200 мг/сутки (один или два приема).  Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 25 - 50 мг каждые один или два недели до достижения оптимального ответа</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------	-------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия без применения вальпроата и с применением индукторов печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение: фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира / ритонавира</p>	<p>50 мг/сутки (один прием)</p>	<p>100 мг/сутки (два приема)</p>	<p>200 – 400 мг/сутки (два приема).  Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 100 мг каждые один или два недели до достижения оптимального ответа.  Некоторым пациентам требовалась доза 700 мг / сутки для достижения желаемого ответа.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты	25 мг/сутки (один прием)	50 мг/сутки (один прием)	100 - 200 мг/сутки (один или два приема).  Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 50 - 100 мг каждые один или два недели до достижения оптимального ответа.
-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------	-----------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, рекомендованную для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

Таблица 3. Дети в возрасте от 2 до 12 лет рекомендуемая схема лечения эпилепсии (общая суточная доза в мг/кг/сутки).

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	Обычная поддерживающая доза
---------------	------------------	------------------	-----------------------------

<p><b>Монотерапия</b> типичных абсансов</p>	<p>0,3 мг/кг/сутки(один или два приема в сутки)</p>	<p>0,6 мг/кг/сутки (один или два приёма в сутки)</p>	<p>1 - 15 мг/кг/сутки (один или два приема в сутки).</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0,6 мг / кг / сут каждые один или два недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг / сутки.</p>
<p><b>Дополнительная терапия с применением вальпроата</b> (ингибитора печеночные ферменты, см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)</p>			

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>0,15 мг/кг/сутки * (один прием на сутки)</p>	<p>0,3 мг/кг/сутки (один прием на сутки)</p>	<p>1 - 5 мг/кг/сутки (один или два приема на сутки ).  Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0,3 мг / кг / сутки каждые один или два недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг / сутки.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------	--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия без применения вальпроата и с применением индукторов печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенинтоину, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира / ритонавира</p>	<p>0,6 мг/кг/сутки (два приема)</p>	<p>1,2 мг/кг/сутки (два приема)</p>	<p>5 - 15 мг/кг/сутки (один или два приема).</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 1,2 мг / кг / сутки каждые один или два недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 400 мг / сутки.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------	-------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не оказывают значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты</p>	<p>0,3 мг/кг/сутки (один или два приема)</p>	<p>0,6 мг/кг/сутки (один или два приема)</p>	<p>1 - 10 мг/кг/сутки (один или два приема)</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы ее следует увеличивать максимум на 0,6 мг / кг / сутки каждые один или два недели до достижения оптимального ответа, максимальная поддерживающая доза - 200 мг / сутки.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------	--------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

\* Если расчетная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1 мг или более, но менее чем 2 мг, разрешается прием 2 мг ламотриджина, таблеток, диспергируются, через день в течение 2 первых недель. Если расчетная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 1 мг, принимать ламотриджин не рекомендуется.

Для обеспечения поддержания терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и менять дозу в случае изменения массы тела. Вполне вероятно, что пациенты в возрасте от двух до шести лет нуждаются в поддерживающей дозе, приближающейся к верхней границе рекомендованного диапазона.

Если эпилептический контроль достигается с помощью дополнительной терапии, применение сопутствующих ПЭП можно отменить и продолжить монотерапию ламотриджином.

#### Дети до 2 лет.

Информации об эффективности и безопасности применения ламотриджина как дополнительной терапии парциальных припадков у детей от 1 месяца до 2 лет недостаточно, поэтому препарат не рекомендуется применять в этой возрастной категории. Если на основании клинической потребности принято решение о терапии ламотриджином см. «Особенности применения».

#### Биполярное расстройство.

Рекомендовано увеличение дозы и поддерживающие дозы для взрослых старше 18 лет приведены в таблицах ниже. Схема перехода включает увеличение дозы ламотриджина до поддерживающей стабилизационной дозы в течение шести недель (таблица 4), после чего другие психотропные и/или противоэпилептические препараты могут быть отменены в случае клинической целесообразности (таблица 5). Схемы коррекции дозы после дополнительного назначения других психотропных лекарственных средств и/или ПЭП приведены в таблице 6. Из-за риска развития сыпи начальная доза и темп дальнейшего повышения дозы не должны превышать (см. Раздел «Особенности применения»).

Таблица 4

Взрослые (старше 18 лет) рекомендуемая схема увеличения дозы до достижения поддерживающей стабилизационной суточной дозы при лечении биполярных расстройств.

Схема лечения	1-я + 2-я недели	3-я + 4-я недели	5-я неделя	Целевая стабилизационная доза (6-я неделя)*
---------------	------------------	------------------	------------	---------------------------------------------

**Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия без применения вальпроата и индукторов печеночные ферменты** (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты.</p>	<p>25 мг/сутки (один прием)</p>	<p>50 мг/сутки (один или два приема)</p>	<p>100 мг/сутки (один или два приема)</p>	<p>200 мг/сутки - обычная целевая доза для получения оптимального ответа (Один или два приема). В клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне 100 -400 мг/сутки</p>
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------------------	-----------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия с применением вальпроата** (ингибитор печеночные ферменты - см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения предполагает применение вальпроата, несмотря на применение других сопутствующих лекарственных средств</p>	<p>12,5 мг/сутки (по 25 мг через день)</p>	<p>25 мг/сутки (один прием)</p>	<p>50 мг/сутки (один или два приема)</p>	<p>100 мг/сутки - обычная целевая доза для получения оптимального ответа (Один или два приема). Можно применять максимальную дозу 200 мг/сутки в зависимости от клинического ответа.</p>
--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------	-------------------------------------	----------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**Дополнительная терапия без применения вальпроата и с применением индукторов печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира</p>	<p>50 мг/сутки (один прием)</p>	<p>100 мг/сутки (два приема)</p>	<p>200 мг/сутки (два приема)</p>	<p>300 мг/сутки на 6-я неделе, в случае необходимости обычная целевая доза 400 мг/сутки увеличивается на 7-я неделе для достижения оптимального ответа  (Два приема)</p>
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------	--------------------------------------	--------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Пациентам, принимающим лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему увеличения дозы, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина с вальпроатом.

\* Стабилизирующая доза может быть изменена в зависимости от клинического эффекта.

Таблица 5. Взрослые (от 18 лет): поддерживающая стабилизационная суточная доза после отмены применения сопутствующих лекарственных средств для лечения биполярных расстройств.

После достижения необходимой поддерживающей стабилизационной дозы другие психотропные препараты могут быть отменены согласно приведенным ниже схемам.

Схема лечения	Текущая стабилизационная доза ламотриджина (до прекращения приема)	1-я неделя (начинается с прекращения приема)	2-я неделя	3-я неделя и далее*
<b>Прекращение приема вальпроата</b> (ингибитор печеночные ферменты, см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») в зависимости от начальной дозы ламотриджина				
В случае отмены вальпроата стабилизационную дозу удваивают, не превышая уровня увеличения более чем на 100 мг/неделю	100 мг/сутки	200 мг/сутки	Поддерживают дозу 200 мг/сутки (два приема)	
	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки	Поддерживают дозу 400 мг/сутки
<b>Прекращение приема индукторов печеночные ферменты</b> (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий») в зависимости от начальной дозы ламотриджина				
Эта схема лечения не предусматривает применения вальпроата, но предусматривает применение фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира	400 мг/сутки	400 мг/сутки	300 мг/сутки	200 мг/сутки
	200 мг/сутки	300 мг/сутки	225 мг/сутки	150 мг/сутки

200 мг/сутки	200 мг/сутки	150 мг/сутки	100 мг/сутки
--------------	--------------	--------------	--------------

**Прекращение приема лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

Эта схема лечения предполагает применение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты

Поддерживают целевую дозу, полученную в результате увеличения (200 мг/сутки в два приема)  
(Диапазон доз 100 - 400 мг/сутки)

Для пациентов, принимающих лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), рекомендуемая схема лечения ламотриджином предполагает первоначальное поддержания текущей дозы и дальнейшую коррекцию дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.

\* Доза может быть увеличена при необходимости до 400 мг/сут.

Таблица 6. Взрослые (от 18 лет): коррекция суточной дозы при дополнительном назначении других препаратов для пациентов с биполярными расстройствами.

Клинического опыта изменения дозировки ламотриджина при назначении других препаратов нет.

Однако, на основе данных о взаимодействии лекарственных средств, могут быть рекомендованы следующие схемы.

Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения препарату независимо от применения любых сопутствующих лекарственных средств	200 мг/сутки	100 мг/сутки	Поддерживать дозу 100 мг/сутки
	300 мг/сутки	150 мг/сутки	Поддерживать дозу 150 мг/сутки

400 мг/сутки	200 мг/сутки	Поддерживать эту дозу 200 мг/сутки
--------------	--------------	------------------------------------

**Дополнительное назначение индукторов печеночные ферменты пациентам, которые не принимают вальпроат** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), в зависимости от начальной дозы ламотриджина:

Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения нижеприведенных препаратов без применения вальпроата фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир	200 мг/сутки	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки
	150 мг/сутки	150 мг/сутки	225 мг/сутки	300 мг/сутки
	100 мг/сутки	100 мг/сутки	150 мг/сутки	200 мг/сутки

**Дополнительное назначение лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты** (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»)

<p>Эту схему лечения следует применять в случае дополнительного назначения других лекарственных средств, которые не проявляют значительного ингибиторного или индукторного влияния на печеночные ферменты</p>	<p>Поддерживают целевую дозу, полученную в результате увеличения (200 мг/сут; диапазон доз 100-400 мг/сут)</p>
<p>У пациентов, принимающих лекарственные средства с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), следует применять схему лечения, которая рекомендуется для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.</p>	

*Прекращение приема ламотриджина пациентам с биполярными расстройствами.*

По данным клинических исследований, не отмечали повышение частоты, степени тяжести или типа побочных реакций после внезапной отмены препарата по сравнению с плацебо. Поэтому прекратить прием лекарственного средства

можно сразу без постепенного снижения дозы.

### Дети (до 18 лет).

Ламотриджин не рекомендуется для применения у детей с биполярными расстройствами (в возрасте до 18 лет), поскольку рандомизированные исследования отмены не продемонстрировали его значительной эффективности и показали повышение уровня суицидальности (см. Раздел «Особенности применения»).

### Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов.

#### *Женщины, которые применяют гормональные контрацептивы.*

Известно, что применение комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) повышает клиренс ламотриджина примерно вдвое, что приводит к снижению уровня ламотриджина. После титрования может потребоваться применение более высоких поддерживающих доз ламотриджина (почти вдвое больших) для достижения максимальной терапевтической ответа. В течение недели, когда препарат не принимался, наблюдалось двукратное повышение уровня ламотриджина. Дозозависимы побочные реакции не исключаются. Поэтому следует рассмотреть вопрос о применении контрацепции, не предусматривает недели, когда препарат не принимается, как терапии первой линии (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы; см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий »).

Начало курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы печеночные ферменты. Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев надо будет увеличить в 2 раза. Рекомендуется от начала лечения гормональными контрацептивами дозу ламотриджина увеличивать от 50 до 100 мг/сут каждую неделю в соответствии с индивидуальной клинической ответа на лечение. Увеличение дозы не должно превышать указанный уровень, если только по клиническим ответом на лечение такое увеличение дозы не будет необходимо.

Измерением концентрации ламотриджина в сыворотке до и после начала применения гормональных контрацептивов можно подтвердить, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. При необходимости дозу следует адаптировать. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы,

предусматривающие одну неделю неактивного лечения (неделя без применения таблеток), контроль уровня ламотриджина в сыворотке следует проводить в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приема таблеток. Необходимо рассмотреть возможность применения контрацептивных препаратов, не предусматривают недели без приема таблеток, как терапии первой линии (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы; см. Раздел «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Прекращения курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимают индукторы печеночные ферменты.* Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев надо будет уменьшить до 50% (см. Разделы «Особенности применения» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Рекомендуется суточную дозу ламотриджина снижать постепенно от 50 до 100 мг каждую неделю (не более 25% общей дозы за неделю) в течение 3 недель, если в соответствии с индивидуальной клинической ответа на лечение не будет указано иначе.

Измерением концентрации ламотриджина в сыворотке до и после начала применения гормональных контрацептивов можно подтвердить, что базовая концентрация ламотриджина поддерживается. При необходимости дозу следует адаптировать. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, предусматривающие одну неделю неактивного лечения (неделя без применения таблеток), контроль уровня ламотриджина в сыворотке следует проводить в течение 3-й недели активного лечения, то есть с 15-го по 21-й день цикла приема таблеток. Образцы для оценки уровня ламотриджина после постоянного прекращения приема контрацептива не следует собирать в течение первой недели после прекращения его приема.

*Начало терапии ламотриджином у женщин, которые уже принимают гормональные контрацептивы.*

Повышение дозы должно соответствовать рекомендациям по стандартной дозы, приведенным в таблицах.

*Начало и прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина, а также принимают индукторы печеночные ферменты.*

Корректировка рекомендованной поддерживающей дозы ламотриджина не является обязательным.

*Применение вместе с атазанавиром/ритонавиром.*

Корректировка рекомендованной дозы ламотриджина в случае его добавления к терапии атазанавиром/ритонавиром не является обязательным.

У пациентов, которые уже применяют поддерживающие дозы лекарственного средства Ламотрин и не применяются индукторы глюкуронизации, дозу Ламотрин можно увеличивать, если добавляется лечения атазанавиром/ритонавиром или уменьшать, если лечение атазанавиром/ритонавиром прекращается. Контроль уровня ламотриджина в плазме крови следует проводить до и в течение 2 недель после начала или отмены атазанавира/ритонавира для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Одновременное применение с лопинавиром/ритонавиром.*

Корректировка рекомендованной дозы ламотриджина в случае его добавления к терапии лопинавира/ритонавира не является обязательным.

Пациентам, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и не принимают индукторы глюкуронизации, при дополнительном назначении лопинавира/ритонавира может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, а в случае отмены лопинавира/ритонавира - ее уменьшения. Мониторинг уровня ламотриджина в плазме следует проводить до и в течение 2 недель после начала или отмены лопинавира/ритонавира для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

*Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).*

Корректировка дозы препарата в соответствии с рекомендуемой схемы не является обязательным. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе не отличается от таковой у пациентов в возрасте до 65 лет.

*Нарушение функций печени.*

Начальную дозу, увеличение дозы и поддерживающую дозу необходимо уменьшить в среднем на 50% у пациентов с умеренным (степень В по классификации Чайлд-Пью) и на 75% - с тяжелым (степень С по классификации

Чайлд-Пью) нарушением функции печени . Увеличение дозы и поддерживающая доза корректируются согласно клиническим эффектом.

### Нарушение функции почек.

При назначении больным с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность. При лечении больных с терминальной стадией нарушения функции почек начальная доза ламотриджина базируется на индивидуальной схеме противосудорожного лечения, при лечении больных со значительным нарушением функции почек следует уменьшать поддерживающую дозу ламотриджина (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Дети**

Действие ламотриджина в качестве монотерапии для лечения детей в возрасте до 2 лет или дополнительной терапии для лечения детей в возрасте до 1 месяца не изучалась. Эффективность и безопасность ламотриджина как дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены. Поэтому не рекомендуется применять детям в этой возрастной категории.

Ламотриджин не показан для применения детям и подросткам (до 18 лет) с биполярными расстройствами из-за того, что эффективность препарата не было установлено и в связи с повышенным риском возникновения суицидальных намерений (см. Раздел «Особенности применения»).

### **Передозировка**

#### Симптомы и признаки

Сообщалось о случаях острой передозировки (при приеме доз в 10-20 раз превышали максимальные терапевтические дозы), включая летальные исходы. Симптомами передозировки были: атаксия, нистагм, нарушение сознания, большие эпилептические припадки, кома. Также при передозировке сообщалось о расширении комплекса QRS (задержка внутрижелудочковой проводимости). Расширение комплекса QRS до более 100 мсек может быть связано с более тяжелой токсичностью.

*Лечение.* Пациента необходимо госпитализировать в отделение интенсивной терапии для проведения соответствующей симптоматической и поддерживающей терапии. Необходимо применить терапию, направленную на снижение абсорбции (активированный уголь), если это необходимо.

Дополнительное лечение назначается по клиническим показаниям. Нет опыта

применения гемодиализа для лечения передозировки. В шести добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина было выведено из организма во время 4-часового сеанса гемодиализа.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции для показаний к лечению эпилепсии и биполярных расстройств, основанные на имеющихся данных контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта, указанные в таблице ниже. Частотные категории полученные в ходе контролируемых клинических исследований (монотерапии эпилепсии (обозначены как †) и биполярного расстройства). Если частотные категории по клиническим данным исследований эпилепсии и биполярного расстройства отличаются, применяется самая низкая частота. При отсутствии данных контролируемых клинических исследований частотные категории были получены с другой клинического опыта.

Для оценки частоты возникновения побочных эффектов использовалась следующая классификация: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$  до  $<1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$  до  $<1/100$ ), редко ( $\geq 1 / 10000$  до  $<1/1000$ ), очень редко ( $<1/10000$ ).

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки:* часто - кожная сыпь; нечасто - алоpecia редко - синдром Стивенса-Джонсона очень редко - токсический эпидермальный некролиз, реакция на лекарства с эозинофилией и системными проявлениями.

*Со стороны крови и лимфатической системы:* очень редко - гематологические видхилення<sup>1</sup> (включающих нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопению, апластической анемией и агранулоцитоз), гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (см. Раздел «Особенности применения»); неизвестно - лимфаденопатия<sup>1</sup>.

*Со стороны иммунной системы:* очень редко - синдром гиперчувствительности<sup>2</sup>, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны печени и крови, диссеминированного внутрисосудистого коагуляцию (УИК) и полиорганной недостаточности; неизвестно - гипогаммаглобулинемия.

*Со стороны психики:* часто - агрессивность, раздражительность; очень редко - тик, галлюцинации и спутанность сознания; неизвестно - кошмары.

*Со стороны нервной системы:* очень часто - головная боль; часто - сонливость, бессонница †, головокружение, тремор, тревожный стан§; нечасто - атаксия †; редко - нистагм †; очень редко - неустойчивость, нарушения движения,

обострение болезни Паркинсона<sup>3</sup>, экстрапирамидные эффекты, хореоатетоза †, увеличение частоты приступов редко - асептический менингит (см. раздел «Особенности применения»).

*Со стороны органа зрения:* нечасто - диплопия †, нечеткость зрения †; редко - конъюнктивит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* часто - тошнота †, рвота † и диарея †, сухость во рту§.

*Со стороны пищеварительной системы:* очень редко - повышение показателей функциональных печеночных проб, нарушение функции печинки<sup>4</sup>, печеночная недостаточность.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани:* часто - артралгия§; очень редко - волчаночноподобного реакции.

*Общие нарушения:* часто - утомляемость †, боль, боль в спине.

#### Описание отдельных нежелательных реакций

1 Гематологические отклонения и лимфаденопатия могут быть как связаны, так и не связанные с синдромом гиперчувствительности (см. «Со стороны иммунной системы»).

2 Также сообщалось о сыпь как часть синдрома гиперчувствительности, который сопровождался различными системными симптомами, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, отклонения в параметрах крови и нарушение функции печени. Синдром может иметь различные степени тяжести и в редких случаях может приводить к диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние признаки гиперчувствительности (например, лихорадка и лимфаденопатия) могут появляться даже при отсутствии кожной сыпи. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно обследовать и, при отсутствии других причин, отменить прием ламотриджина.

3 Эти реакции наблюдались в клинической практике при других клинических состояниях.

Было отмечено, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, и отдельные сообщения о экстрапирамидные эффекты и хореоатетоза у пациентов без этого состояния.

4 Нарушение функции печени обычно ассоциируется с реакциями гиперчувствительности, но описаны отдельные случаи без выраженных

симптомов гиперчувствительности.

5 В клинических исследованиях среди взрослых сыпь наблюдался в 8-12% пациентов, принимавших ламотриджин, и в 5-6% пациентов, принимавших плацебо. Сыпь был причиной отмены препарата у 2% пациентов. Кожная сыпь имел макулопапулезная характер, чаще всего возникал в течение восьми недель от начала лечения и исчезал после отмены ламотриджина (см. Раздел «Особенности применения»). Сообщалось о возникновении тяжелых потенциально опасных для жизни кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и реакцию на лекарства с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS). Хотя большинство пациентов после отмены ламотриджина выздоравливают, у некоторых пациентов остаются необратимые рубцы; в редких случаях эти синдромы приводили к смерти (см. раздел «Особенности применения»).

Общий риск возникновения кожной сыпи, очевидно, тесно связан с:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения дозы при терапии ламотриджином (см. раздел «Способ применения и дозы»);
- одновременным применением вальпроата (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Также сообщалось, что кожная сыпь является частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами (см. «Со стороны иммунной системы»).

Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, находящихся на длительной терапии ламотриджином. Механизм, с помощью которого ламотриджин влияет на костный метаболизм, не определено.

### **Срок годности**

3 года.

### **Условия хранения**

Хранить в недоступном для детей месте, в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 ° C.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере, по 6 блистеров в картонной пачке.

**Категория отпуска**

По рецепту.

**Производитель**

ООО «Фарма Старт».

**Местонахождение производителя и его адрес места осуществления деятельности**

Украина, 03124, г. Киев, бул. Вацлава Гавела, 8.

**Источник инструкции**

Инструкция лекарственного средства взята из официального источника — [Государственного реестра лекарственных средств Украины](#).