

## **Состав**

*действующее вещество:* lamotrigine;

1 таблетка содержит ламотриджина 25 мг в пересчете на 100% вещество;

*вспомогательные вещества:* лактоза, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмала (тип А), повидон, железа оксид желтый (E172), магния стеарат.

## **Лекарственная форма**

Таблетки.

*Основные физико-химические свойства:* таблетки по 25 мг круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, бледно-желтого цвета. На поверхности допускаются незначительные мраморность и вкрапления.

## **Фармакотерапевтическая группа**

Противоэпилептические средства. Ламотриджин.

Код АТХ N03A X09.

## **Фармакодинамика**

Ламотриджин - это противосудорожный препарат, механизм действия которого связан с блокированием потенциалзависимых натриевых каналов пресинаптических мембран нейронов в фазе медленной инактивации и угнетением избыточного высвобождения глутамата (аминокислоты, которая играет значительную роль в развитии эпилептического приступа).

## **Фармакокинетика**

После приема препарат быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2,5 часа.

Ламотриджин активно метаболизируется, главным метаболитом является N-глюкоронид. В среднем период полувыведения у взрослых пациентов составляет 29 часов. Эпилептал® имеет линейный фармакологический профиль.

Выводится, главным образом, в виде метаболитов и частично в неизменном виде, преимущественно с мочой. У детей период полувыведения меньше, чем у взрослых.

## Специальные группы пациентов

### *Дети*

Клиренс в зависимости от массы тела у детей выше, чем у взрослых, с высокими показателями у детей 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 к периоду от 45 до 50 часов при одновременном применении исключительно с вальпроатом.

### *Пациенты пожилого возраста*

Результаты фармакокинетического анализа в группах пациентов, который включал как пациентов пожилого возраста, так и молодых пациентов с эпилепсией, которые принимали участие в одном исследовании, обнаружили, что клиренс ламотриджина не изменился клинически значимого показателя. После однократных доз явный клиренс уменьшился на 12% с 35 мл / мин / кг в возрасте 20 лет до 31 мл / мин / кг в возрасте 70 лет. Снижение после 48 недель лечения составило 10% от 41 до 37 мл / мин между молодой и пожилой группами. К тому же фармакокинетика ламотриджина была изучена в 12 здоровых пациентов пожилого возраста, которым была назначена однократно 150 мг. 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 9 исследованиях,

### *Пациенты с нарушением функции почек*

12 добровольцам с хроническими нарушениями функции почек, а также 6 пациентам, проходящим гемодиализ, была предоставлена единственная доза 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 гемодиализе) по сравнению с 0,58 мл / мин / кг у здоровых добровольцев. Период полувыведения из плазмы составлял 42,9 часа (хронические нарушения функции почек), 57,4 часа (период между гемодиализом) и 13 часов (во время гемодиализа), по сравнению с 26,2 часа у здоровых добровольцев. В среднем около 20% (от 5,6 до 35,1) от присутствующей в теле количества ламотриджина снижалось в течение четырехчасовой сессии гемодиализа. Для данной группы пациентов определения начальной дозы Эпилептала® должно базироваться 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 проводили с участием 24 пациентов с различной степенью нарушения функции печени и 12 здоровых пациентов в контрольной группе. Среднее значение явного клиренса ламотриджина составило 0,31, 0,24 и 0,10 мл / мин / кг у пациентов со степенью А, В и С (по классификации Чайлд-Пью) нарушения функций печени соответственно по сравнению с 0,34 мл / мин / кг у здоровых пациентов из контрольной группы. Обычно начальная, повышенная и поддерживающая дозы должны быть уменьшены примерно на 50% у пациентов с умеренной степенью нарушения функции печени (по классификации Чайлд-Пью степень В) и на 75% у пациентов с тяжелой степенью (по классификации Чайлд-Пью степень С) нарушение функций печени. Повышенную и поддерживающую дозы необходимо корректировать в зависимости от реакции на лечение.

## **Показания**

Эпилепсия.

Взрослые и дети старше 12 лет: монотерапия и дополнительная терапия эпилепсии, в частности парциальных и генерализованных приступов, включая тонико-клонические припадки, а также припадков, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

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.

После достижения контроля приступов прием вспомогательных препаратов можно прекратить и продолжить монотерапии Эпилепталом ® .

Монотерапия типичных абсансов.

Биполярное расстройство (взрослые).

Для предотвращения фазам эмоциональных нарушений у больных биполярное расстройство, преимущественно предупреждая депрессивные эпизоды.

## **Противопоказания**

Эпилептал ® противопоказан пациентам с известной гиперчувствительностью к ламотриджина или к любому другому компоненту препарата.

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

Исследование взаимодействия проводили только у взрослых.

Было установлено, что уридиндифосфоглюкуронилтрансфераза - это фермент, который отвечает за метаболизм ламотриджина. Нет доказательств того, что ламотриджин может вызвать клинически значимую стимуляцию или подавление окислительных ферментов печени, участвующих в метаболизме лекарств, и маловероятно, что может возникнуть взаимодействие между ламотриджином и лекарствами, которые метаболизируются цитохромными 450 ферментами. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект умеренный и не имеет значительных клинических последствий.

Таблица 1.

Влияние других лекарств на печеночные ферменты

Лекарства, которые значительно подавляют печеночные ферменты	Лекарства, которые значительно индуцируют печеночные ферменты	Лекарства, которые не подавляют но не индуцируют печеночные ферменты
--	---	--

вальпроат	карбамазепин	литий
	фенитоин	бупропион
	примидон	оланзапин
	фенобарбитал	окскарбазепин
	рифампицин	фелбамат
	Лопинавир / ритонавир	габапентин
	Атазановир / ритонавир *	леветирацетам
	Комбинация «этинилэстрадиол / левоноргестрел ** »	прегабалин
		топирамат
		зонисамид
	арипипразол	

\* См. раздел «Способ применения и дозы».

\*\* Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительной препараты не изучались, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

#### Взаимодействие с противосудорожными препаратами

Вальпроат, который тормозит печеночные ферменты, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает период полувыведения примерно в 2 раза. У пациентов, получающих терапию вальпроатом, необходимо соблюдать соответствующего режима лечения (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противосудорожные препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие печеночные ферменты, участвующие в метаболизме медикаментов, индуцируют метаболизм печеночные ферменты и ускоряют метаболизм ламотриджина. У пациентов, получающих терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном, необходимо соблюдать соответствующего режима лечения (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны центральной нервной системы, которые включали головокружение, атаксию, диплопию, помутнение зрения и тошноту у пациентов, получавших карбамазепин одновременно с ламотриджином. Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы карбамазепина. Подобный эффект был обнаружен при исследовании ламотриджина и окскарбазепина на здоровых взрослых добровольцах, но уменьшение дозы изучено не было.

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.

В исследовании на здоровых добровольцах 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 или без габапентина, было обнаружено, что габапентин не меняет имеющийся уровень клиренса ламотриджина.

Потенциальная медикаментозная взаимодействие между леветирацином 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.

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.

Хотя описаны случаи изменения концентрации других противоэпилептических препаратов в плазме крови, контрольные исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих противоэпилептических средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что

ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты с их связями с белками.

### Взаимодействие с другими психотропными веществами

При одновременном приеме 100 мг / сут ламотриджина и 2 г глюконата лития, применяли 2 раза в сутки в течение 6 дней 20 пациентам, фармакокинетика лития не изменилась.

Многочисленные пероральные дозы бупропион не имели статистически значимого влияния на фармакокинетическую ламотриджина в исследовании на 12 пациентах, только привели к слабому повышению уровня глюкуронида ламотриджина.

В исследовании на здоровых взрослых добровольцах 15 мг оланзапина уменьшали площадь под кривой «концентрация-время» и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 24% и 20% соответственно. Такой высокий эффект в клинической практике встречается редко. 200 мг ламотриджина не влияет на фармакокинетическую оланзапина.

Многочисленные пероральные дозы ламотриджина 400 мг сутки не вызывали клинически значимого влияния на фармакокинетическую рисперидона при приеме разовой дозы 2 мг в исследованиях при участии 14 здоровых взрослых добровольцев. При совместном применении 2 мг рисперидона вместе с ламотриджином в 12 из 14 добровольцев сообщалось о возникновении сонливости по сравнению с 1 на 20 добровольцами при применении только рисперидона. Не выявлено ни одного случая сонливости при применении только ламотриджина.

В клиническом исследовании с привлечением 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством, получавших ламотриджин ( $\geq 100$  мг / сут), дозы арипипразола были увеличены с 10 мг / сут до 30 мг / сут в течение 7 дней и их назначали еще в течение 7 дней. В общем наблюдалось примерно 10% уменьшение  $C_{max}$  и AUC ламотриджина. Не ожидается, что эффект таких изменений будет иметь клинические последствия.

Эксперименты *in vitro* показали, что на формирование первичного метаболита ламотриджина, N-глюкуронида, только в минимальной степени может влиять амитриптилин, бупропион, хлоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам. По данным изучения метаболизма буфуралол в микросомах печени человека можно определить, что ламотриджин не уменьшает клиренс препаратов, метаболизирующихся главным образом с помощью CYP2D6. Результаты *in vitro* экспериментов также дают возможность утверждать, что на клиренс ламотриджина вряд ли могут повлиять клозапин, фенелзин, рисперидон,

серталин или тразодон.

### Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев, получавших таблетку с комбинацией «этинилэстрадиол 30 мкг / левоноргестрел 150 мкг», было отмечено увеличение выведения ламотриджина примерно в 2 раза, что в свою очередь привело к уменьшению площади под кривой «концентрация-время» и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. Концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно возрастала в течение недельного перерыва, достигая концентрации ближе к концу недельного перерыва в среднем примерно в 2 раза выше, чем при совместном применении препаратов (см. Раздел «Способ применения и дозы» и «Особенности применения»).

### Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

По данным исследований, у 16 женщин-добровольцев 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 «концентрация-время» и  $C_{max}$  левоноргестрела в среднем на 19% и 12% соответственно. Измерения сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона, и эстрадиола 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 16 женщин. Влияние изменений уровня сывороточных фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и незначительного увеличения вывода левоноргестрела на активность яичниковой овуляции неизвестен (см. Раздел «Особенности применения»). Влияние ламотриджина в суточной дозе 300 мг не исследовался. Исследований других гормональных контрацептивов также не проводили.

### Взаимодействие с другими лекарствами

В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев, принимавших рифампицин, увеличивался уровень вывода и уменьшался период полувыведения ламотриджина вследствие индукции печеночных ферментов, ответственных за печеночные. У 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, проведенных на здоровых добровольцах, лопинавир / ритонавир примерно вдвое снижают плазменную концентрацию ламотриджина путем индукции глюкуронизации. Для лечения пациентов, которые уже применяют лопинавир / ритонавир, следует соблюдать режим терапии, рекомендованного при применении ламотриджина и индукторов глюкуронизации (см. Раздел «Способ применения и дозы»).

По данным исследований на здоровых добровольцах, применение атазанавира / ритонавира (300 мг / 100 мг) уменьшало AUC и C<sub>max</sub> ламотриджина в плазме крови (в дозе 100 мг) в среднем на 32% и 6% соответственно (см. Раздел «Способ применения и дозы »).

По данным изучения *in vitro* влияния ламотриджина на органические катионные транспортеры 2 (ОКТ 2) было продемонстрировано, что ламотриджин, но не N (2) -глюкуронид метаболит, является ингибитором ОКТ 2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является мощным ингибитором ОКТ 2, чем циметидин, с ИС 50 показателям 53,8 мкм и 186 мкм соответственно (см. Раздел «Особенности применения»). Совместное введение ламотриджина с лекарственными средствами, которые экскретируются почками и являются субстратами ОКТ 2 (например, метформин, габапентин и варениклин), может привести к повышению уровня этих препаратов в плазме крови.

Клиническое значение этого не было четко определено, однако следует соблюдать осторожность при одновременном назначении ламотриджина вместе с этими лекарственными средствами.

#### 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**

#### Специальные предостережения

##### *Кожные высыпания*

В течение первых 8 недель от начала лечения ламотриджином может возникать побочные эффекты со стороны кожи в виде высыпаний. В большинстве случаев высыпания являются умеренные и проходят без лечения, однако сообщалось о возникновении тяжелых кожных реакций, которые требовали госпитализации и прекращения лечения Эпилепталом®. К ним относились случаи высыпаний, потенциально угрожающих жизни, таких как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и реакция на лекарственный препарат с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром, также известный как синдром повышенной чувствительности) (см. Раздел «Побочные реакции»).

У взрослых, принимавших участие в исследованиях с применением современных рекомендаций по дозировке Эпилептала®, частота тяжелых кожных высыпаний составляет примерно 1 на 500 больных эпилепсией. Примерно у половины этих случаев диагностировался синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000).

Частота тяжелых кожных высыпаний у больных биполярное расстройство составляет 1 на 1000.

У детей риск возникновения серьезных кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

По данным исследований, 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 уделить внимание 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 применять ламотриджин для лечения больных, имели аллергию или высыпания 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.

При появлении высыпаний на коже следует немедленно осмотреть пациента (как взрослого, так и ребенка) и прекратить прием Эпилептала®, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Не

рекомендуется повторно начинать лечение ламотриджином, когда оно было прекращено из-за появления высыпаний в результате предшествующего лечения ламотриджином. В таком случае при решении вопроса о повторном назначении препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и возможный риск.

Также сообщалось, что кожные высыпания являются частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами, включают лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения крови и 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. Важно отметить, что 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 Эпилептала®.

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 тяжкий характер. Пациентам, для которых ламотриджин был отменен в связи с появлением асептического менингита при предыдущем его назначении, назначать ламотриджин повторно нельзя.

### *Суицидальный риск*

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

От 25% до 50% пациентов с биполярными расстройствами имеют по меньшей мере одну суицидальную попытку и они могут чувствовать ухудшение симптомов депрессии и / или появление суицидальных намерений и поведения (суицидальность) независимо от того, применяли они препараты для лечения биполярного расстройства, в частности Эпилептал®.

При лечении больных с различными показаниями, включая эпилепсию, противоэпилептическими препаратами сообщалось о суицидальных намерениях и поведении. По данным мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых клинических исследований 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 больных необходимо тщательно контролировать на наличие в них признаков суицидальных намерений и поведения. В случае появления таких признаков больные и те, кто ухаживают за ними, должны обратиться за медицинской помощью.

### *Клиническое ухудшение при биполярном расстройстве*

Пациенты, которые лечатся Эпилепталом® по поводу биполярного расстройства, необходимо внимательно наблюдать при клиническом ухудшении (включающий появление новых симптомов) и при суицидальности, особенно в начале курса лечения или при изменении дозировки. У некоторых пациентов, тех, кто имеет в анамнезе суицидальное поведение или мысли, у молодежи и у пациентов, демонстрировали в значительной степени суицидальные намерения до начала лечения, может быть больше риск появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, что потребует внимательного наблюдения во время лечения.

Пациентов (и лиц, ухаживающих за пациентами) следует предупреждать о необходимости наблюдения за любым ухудшением их состояния (включая появление новых симптомов) и / или появлением суицидальных намерений / поведения или склонностью к самоповреждению для того, чтобы немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении этих симптомов.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в терапевтический режим, включая возможно прекращение лечения у пациентов с проявлениями клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и / или появление суицидальных намерений / поведения, особенно если эти симптомы являются тяжелыми, возникают внезапно и не является частью уже существующих 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»). Снижение уровня ламотриджина было связано с потерей контроля над эпилептическими припадками. Для получения максимального

терапевтического эффекта в большинстве случаев надо будет увеличить (путем титрации) поддерживающую дозу ламотриджина (в 2 раза). При остановке гормональной терапии контрацептивами клиренс ламотриджина уменьшается вдвое, что может привести к появлению дозозависимых побочных реакций. У женщин, которые еще не применяют препараты-индукторы печеночные ферменты и уже применяют гормональные контрацептивы (с перерывом между курсами), может наблюдаться постепенное временное повышение уровня ламотриджина во время недельного перерыва. Это повышение будет большим, если дозу ламотриджина увеличить за день до или в течение недельного перерыва (см. Раздел «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*

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

#### *Влияние ламотриджина на субстраты органических катионных транспортеров 2 (ОКТ 2.)*

Ламотриджин является ингибитором почечной тубулярной секреции через белки органических катионных транспортеров. Это может вызвать увеличение плазменного уровня некоторых препаратов, экскретируются, главным образом, вышеупомянутым путем. Поэтому применение Эпилептала® с субстратами ОКТ 2, имеющие узкий терапевтический индекс, например, с дофетилида не рекомендуется.

## *Дигидрофолатредуктазы*

Эпилептал® является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном применении возможно его влияние на метаболизм фолатов. Однако при длительном применении Эпилептала® не происходило каких-либо существенных изменений количества гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах в течение 1 года и концентрации фолатов в эритроцитах в течение 5 лет.

## *Нарушение функций почек*

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

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

Эпилептал® не назначать пациентам, которые уже лечатся любым другим препаратом, содержащим ламотриджин без консультации врача.

## *Развитие у детей*

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

## *Эпилепсия*

Внезапное прекращение приема Эпилептала®, 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 Эпилептала® следует снижать постепенно, не менее 2 недель.

По данным литературы, 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 Эпилепталом®.

Может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в частоте возникновения приступов вместо улучшения состояния. У больных, 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 ламотриджином в комбинации с индукторами ферментов является слабее, чем на лечение ламотриджином в комбинации с противозащептическими средствами, не индуцируют ферменты. Причина этого неизвестна.

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

## Биполярное расстройство

### *Дети и подростки*

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения у детей и подростков с большими депрессивными расстройствами и другими психическими расстройствами.

### *Фертильность*

Применение Эщептала ® в репродуктивных исследованиях на животных не нарушало фертильности. Данных о влиянии Эщептала ® на фертильность у людей нет.

### *Тератогенность*

Эщептал ® является слабым ингибитором дигидрофолат-редуктазы. Теоретически существует риск врожденных пороков плода человека, если женщина в период беременности лечится ингибиторами фолатов. Однако репродуктивные токсикологические исследования Эщептала ® на животных в дозах, превышающих терапевтические дозы для людей, не обнаружили тератогенного эффекта.

Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции не следует применять препарат.

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

По данным двух исследований на добровольцах было выявлено, что эффект ламотриджина, связанный с координацией зрения, движения глаз, управление телом и субъективный седативный эффект не отличаются от такового у плацебо. При применении ламотриджина сообщалось о случаях головокружение и

диплопии, поэтому пациентам следует сначала оценить собственную реакцию на лечение ламотриджином, перед тем как сесть за руль автомобиля или работать с механизмами. Поскольку существует индивидуальная реакция на антиэпилептические лекарственные средства, пациенту следует проконсультироваться с врачом относительно особенностей управления автомобилем в таких случаях.

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

*Риск, связанный с применением противоэпилептических препаратов в целом*

Женщинам репродуктивного возраста следует обратиться за советом к врачу. При планировании беременности необходимость лечения противоэпилептическими средствами следует пересмотреть. Женщинам, больным эпилепсией, которые уже лечатся, следует избегать внезапного прерывания противоэпилептической терапии, так как это может вызвать обострение приступов и иметь тяжелые последствия как для женщины, так и для ребенка.

Риск возникновения врожденных аномалий у детей матерей, которые лечились противоэпилептическими лекарственными средствами, выше по сравнению с таковым у общей популяции примерно на 3%. Наиболее распространенными дефектами, о которых сообщения составляли расщелина губы (заячья губа), пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Риск возникновения врожденных пороков выше при комбинированной противоэпилептической терапии по сравнению с монотерапией, поэтому следует, где это возможно, использовать монотерапии.

*Риск, связанный с применением ламотриджина*

### *Беременность*

Были получены постмаркетинговые данные исследования, в котором принимали участие более 8400 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в I триместре беременности. В общем по этим данным не было приведено свидетельств весомого увеличения риска возникновения основных врожденных пороков развития. С другой стороны, достаточно ограниченные данные по умеренному повышению риска расщелин во рту, завершено случай-контролируемое исследование не показало повышенного риска расщелин во рту по сравнению с другими основными врожденными пороками развития после экспозиции Ламикталом.



В случае необходимости терапии Эпилепталом ® в период беременности следует применять самые возможные терапевтические дозы.

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.

Уменьшение уровня ламотриджина в период беременности потенциально увеличивало риск потери контроля за припадками. После рождения ребенка 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.

Данных о применении ламотриджина при комбинированной терапии недостаточно, чтобы сделать вывод, имеет ламотриджин влияние на риск возникновения пороков развития, ассоциированных с другими препаратами.

Эпилептал ® можно назначать в период беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Физиологические изменения в период беременности могут влиять на уровень ламотриджина и / или его терапевтический эффект. Были случаи уменьшения уровня ламотриджина в период беременности. Поэтому беременным, применяют ламотриджин, следует постоянно находиться под наблюдением врача.

#### *Период кормления грудью*

Сообщалось, что ламотриджин проникает в грудное молоко в переменных концентрациях, которые приводят к уровням ламотриджина у младенцев, достигающие 50% от соответствующих уровней у матерей. Поэтому в некоторых грудных детей, находившихся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови мог достигать уровней, при которых был возможен фармакологический эффект.

Поэтому польза от кормления грудью необходимо сравнивать с возможным риском возникновения побочных эффектов у ребенка. Если женщина решит

кормить грудью во время терапии Эпилепталом ® , ребенка следует контролировать на предмет выявления побочных эффектов.

## **Способ применения и дозы**

Эпилептал ® таблетки следует глотать не разжевывая но не разламывая.

Если назначена доза Эпилептала ® , например, для применения детям (только эпилепсия) или пациентам с нарушением функции печени не соответствует количеству действующего вещества в целых таблетках, необходимо назначить дозу, которая соответствует меньшему количеству целых таблеток.

### *Повторный начало лечения*

Когда пациенту, прекратил лечение, назначают повторный начало лечения, 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 между временем 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 следует увеличить до поддерживающей дозы в соответствии с существующей схемой.

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 от лечения и возможный риск.

### Эпилепсия

#### При монотерапии

*Взрослые и дети старше 12 лет (см. Таблицу 2)*

Начальная доза Эпилептала ® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем принимать 50 мг / сут в течение 2 недель, в дальнейшем дозу повышать на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг / сут в 1-2 приема. Для некоторых пациентов может понадобиться доза 500 мг / сут.

*Дети в возрасте от 2 до 12 лет (см. Таблицу 3)*

Начальная доза Эпилептала ® для лечения типичных абсансов составляет 0,3 мг / кг / массы тела / сут в 1-2 приема в сутки в течение 2 недель, затем принимать 0,6 мг / кг / массы тела / сут в 1-2 приема в сутки в течение 2 недель. В дальнейшем дозу повышать на 0,6 мг / кг каждые 1-2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1-10 мг / кг / сут в 1-2 приема. Для некоторых пациентов может понадобиться большая доза.

Из-за риска возникновения высыпаний начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

### При комбинированной терапии

#### *Взрослые и дети старше 12 лет (см. Таблицу 2)*

Для пациентов, принимающих вальпроат (отдельно или с другими противосудорожными препаратами), начальная доза Эпилептала ® составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем - по 25 мг каждые сутки в течение 2 недель. После этого дозу следует увеличивать (максимально на 25-50 мг / сут) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг / сут в 1-2 приема.

Для пациентов, принимающих другие противосудорожные препараты или другие препараты, индукторы печеночных ферментов в сочетании с другими противосудорожными препаратами или без них (за исключением вальпроата натрия), начальная доза Эпилептала ® составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 100 мг / сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу необходимо увеличивать (максимально на 100 мг) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг / сут в 2 приема. Для некоторых пациентов может потребоваться доза в 700 мг / сут.

Для пациентов, принимающих другие препараты, существенно не индуцируют или подавляют печеночные ферменты (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), начальная доза Эпилептала ® составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. После этого дозу необходимо увеличивать (максимально на 50-100 мг / сут) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг / сут в 1-2 приема.

Таблица 2.

Рекомендуемая схема лечения эпилепсии для взрослых и детей старше 12 лет.

Режим лечения	1-й и 2-й недели	3-й и 4-й недели	Поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг / сут  (1 прием)	50 мг / сут  (1 прием)	100-200 мг / сут  (За 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы до 50-100 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия с вальпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты	12,5 мг / сутки  прием по 25 мг через день	25 мг / сут  (1 прием)	100-200 мг / сут  (За 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 25-50 мг каждые 1-2 недели

Комбинированная терапия без вальпроата натрия	Эту схему лечения следует применять: с фенитоином, с карбамазепином, с фенобарбиталом, с примидоном или с другими индукторами печеночные ферменты	50 мг / сут (1 прием)	100 мг / сут (2 приема)	200-400 мг / сут (В 2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 100 мг каждые 1-2 недели
	Эту схему лечения следует применять в отношении других препаратов, которые существенно не индуцируют или подавляют печеночные ферменты	25 мг / сут (1 прием)	50 мг / сут (1 прием)	100-200 мг / сут (За 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы до 50-100 мг каждые 1-2 недели

Пациентам, принимающим противосудорожные препараты, взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно, рекомендуется применять такую схему лечения, как и для пациентов, принимающих ламотриджин с вальпроатом.

В связи с риском возникновения высыпаний начальную дозу и темп дальнейшего увеличения дозы нельзя превышать.

*Дети в возрасте от 2 до 12 лет (см. Таблицу 3)*

Детям, получающим вальпроат натрия в сочетании с другими противозепилептическими препаратами или без них, начальная доза Эпилептала® составляет 0,15 мг / кг массы тела в сутки за 1 прием в течение 2 недель, затем - 0,3 мг / кг массы тела в сутки за 1 прием в течение 2 недель. Далее дозу необходимо увеличивать (максимально на 0,3 мг / кг массы тела) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза составляет 1-5 мг / кг массы тела в 1-2 приема (максимальная - 200 мг / сут).

Для детей, которые принимают другие противозепилептические препараты или другие препараты, индукторы печеночные ферменты в сочетании с другими противозепилептическими препаратами или без них (за исключением вальпроата натрия), начальная доза Эпилептала® составляет 0,6 мг / кг массы тела в сутки в 2 приема в течение 2 недель, затем - 1,2 мг / кг массы тела в сутки в течение 2 недель. Далее дозу следует увеличивать (максимально на 1,2 мг / кг массы тела) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя поддерживающая доза составляет 5-15 мг / кг массы тела в сутки в 2 приема (максимально 400 мг / сут).

Для детей, которые применяют другие препараты, существенно не индуцируют или подавляют печеночные ферменты (см. Раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), начальная доза Эпилептала® составляет 0,3 мг / кг массы тела в сутки за 1-2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем - 0,6 мг / кг массы тела в сутки в 1-2 приема в течение следующих 2 недель. После этого дозу необходимо увеличивать (максимально на 0,6 мг / кг) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1-10 мг / кг в сутки в 1-2 приема. Максимальная доза - 200 мг / сут.

Для правильного расчета поддерживающей дозы необходимо контролировать массу тела ребенка.

Таблица 3.

Рекомендуемая схема лечения эпилепсии для детей в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза в мг / кг массы тела в сутки).

Режим лечения	1-й и 2-й недели	3-й и 4-й недели	Поддерживающая доза
---------------	------------------	------------------	---------------------

<p>Монотерапия типичных абсансов</p>	<p>0,3 мг / кг (1-2 приема)</p>	<p>0,6 мг / кг (1-2 приема)</p>	<p>1-10 мг / кг (За 1-2 приема)  достигается постепенным увеличением дозы по 0,6 мг / кг каждые 1-2 недели, максимум - 200 мг / сут</p>
<p>Комбинированная терапия с вальпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты</p>	<p>0,15 мг / кг * (1 прием)</p>	<p>0,3 мг / кг (1 прием)</p>	<p>1-5 мг / кг (За 1-2 приема)  достигается постепенным увеличением дозы по 0,3 мг / кг каждые 1-2 недели, максимум - 200 мг / сут</p>

Комбинированная терапия без вальпроата натрия	Эту схему лечения следует применять:  с фенитоином, с карбамазепином, с фенобарбиталом, с примидоном или с другими индукторами печеночные ферменты	0,6 мг / кг  (2 приема)	1,2 мг / кг  (2 приема)	5-15 мг / кг  (В 2 приема)  достигается постепенным увеличением дозы по 1,2 мг / кг каждые 1-2 недели,  максимум - 400 мг / сут
	Эту схему лечения следует применять в отношении других препаратов, существенно не индуцируют или подавляют печеночные ферменты	0,3 мг / кг  (1-2 приема)	0,6 мг / кг  (1-2 приема)	1-10 мг / кг  (В 1-2 приема)  достигается постепенным увеличением дозы по 0,6 мг / кг каждые 1-2 недели,  максимум - 200 мг / сут

\* При необходимости приема рассчитанной дозы от 1 до 2 мг разрешается прием 2 мг Эпилептала® через день в течение первых двух недель. Если подсчитана доза менее 1 мг, принимать Эпилептал® не рекомендуется.

Детям, применяют противозепилептические препараты, взаимодействие которых с ламотриджином не известна, рекомендуется применять такую же схему лечения, как для пациентов, принимающих ламотриджин с вальпроатом.



Из-за риска возникновения высыпаний начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

Следует иметь в виду, что в случае отсутствия таблеток Эпилептала® в дозе 2 мг правильно начать лечение детям с массой тела менее 17 кг невозможно.

### *Дети до 2 лет*

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

### *Общие рекомендации для лечения эпилепсии*

При прекращении приема сопутствующих противоэпилептических препаратов для достижения монотерапии ламотриджином или при дополнительном назначении других противоэпилептических препаратов при лечении ламотриджином следует учесть эффект может возникнуть при этом на фармакокинетику ламотриджина.

### Биполярное расстройство

#### *Взрослые*

Из-за риска возникновения высыпаний начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

Эпилептал® рекомендуется применять пациентам с биполярными расстройствами с повышенным риском депрессивных эпизодов в будущем.

Следует придерживаться приведенного ниже переходного режима применения. Этот режим включает повышение дозы ламотриджина до достижения поддерживающей стабилизационной дозы в течение 6 недель (см. Таблицу 4), после чего прием других психотропных и / или противоэпилептических препаратов может быть прекращен в случае клинической целесообразности (см. Таблицу 5).

Следует рассмотреть необходимость дополнительной терапии с целью предупреждения маниакальных эпизодов, поскольку эффективность применения Эпилептала® при маниакальном синдроме точно не установлена.

Таблица 4.

Рекомендуемая схема увеличения дозы ламотриджина для достижения поддерживающей стабилизационной суточной дозы при лечении взрослых с биполярными расстройствами.

Режим лечения	1-й и 2-й недели	3-й и 4-й недели	5-я неделя	Стабилизационная доза * (6-я неделя)
а) Дополнительная терапия с ингибиторами печеночные ферменты, например, с вальпроатом	12,5 мг (25 мг через сутки)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	100 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)  (Максимальная суточная доза 200 мг)
б) Дополнительная терапия с индукторами печеночные ферменты у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат.  Эту схему лечения следует применять:  с фенитоином, с карбамазепином, с фенобарбиталом, с примидоном или с другими индукторами печеночные ферменты	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (по 2 приема)	200 мг (по 2 приема)	300 мг на 6-ю неделю, повышая до  400 мг / сут в случае необходимости на 7-й неделе (в 2 приема)

<p>в) Монотерапия</p> <p>Ламикталом или</p> <p>дополнительная терапия в</p> <p>пациентов,</p> <p>применяют другие препараты,</p> <p>существенно не подавляют или индуцируют печеночные ферменты</p>	<p>25 мг</p> <p>(1 раз в сутки)</p>	<p>50 мг</p> <p>(1 раз в сутки или в 2 приема)</p>	<p>100 мг</p> <p>(1 раз в сутки или в 2 приема)</p>	<p>200 мг</p> <p>(От 100 до 400 мг)</p> <p>(1 раз в сутки или в 2 приема)</p>
---	-------------------------------------	--	---	---

*Примечание.* Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять схему наращивания дозы, которая рекомендуется для сопутствующего применения вальпроата.

\* Стабилизационная доза может быть изменена в зависимости от клинического ответа.

а) Дополнительная терапия с ингибиторами печеночные ферменты, например, с вальпроатом.

Начальная доза для пациентов, принимающих в качестве сопутствующей терапии такой ингибитор глюкуронизации, например, как вальпроат, является 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки следующие 2 недели. Дозу необходимо увеличить до 50 мг в сутки (в 1-2 приема) на 5-й неделе. Обычно для достижения оптимального ответа 100 мг в сутки (в 1-2 приема). Однако дозу можно увеличить до максимальной 200 мг / сут в зависимости от клинического ответа.

б) Дополнительная терапия с индукторами печеночные ферменты у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Эту схему лечения следует применять с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или

другими индукторами печеночные ферменты.

Начальная доза для пациентов, принимающих препараты, которые индуцируют печеночные ферменты и не применяют вальпроат, является 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг / сут (в 2 приема) следующие 2 недели. Дозу следует увеличить до 200 мг / сут (в 2 приема) на 5-й неделе. Дозу можно увеличить до 300 мг / сут на 6-й неделе, однако обычной дозой для достижения оптимального ответа 400 мг / сут (в 2 приема), которая может быть назначена с 7-й недели.

в) Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, существенно не индуцируют или подавляют печеночные ферменты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Начальная доза для этих пациентов составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг / сут (в 1-2 приема) следующие 2 недели. Дозу следует увеличить до 100 мг / сут на 5-й неделе. Обычно для достижения оптимального ответа 200 мг / сут (в 1-2 приема). Однако во время клинических исследований применяли дозы в пределах 100-400 мг.

После достижения необходимой поддерживающей стабилизационной дозы применения других психотропных препаратов может быть прекращено согласно приведенной ниже схеме (см. Таблицу 5).

Таблица 5.

Поддерживающая стабилизационная доза при биполярных расстройствах с последующим прекращением приема сопутствующих психотропных или противосудорожных средств.

Режим лечения	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели *
---------------	------------	---------------	----------------------

<p>а) С дальнейшим прекращением приема ингибиторов печеночные ферменты, например вальпроата</p>	<p>Удвоить стабилизационную дозу, не превышая 100 мг / нед, то есть стабилизационную дозу 100 мг увеличить в течение 1-й недели до 200 мг / сутки</p>	<p>Поддерживать эту дозу 200 мг / сут (в 2 приема)</p>	
<p>б) с последующей отменой индукторов печеночные ферменты в зависимости от начальной дозы.</p>	<p>400 мг</p>	<p>300 мг</p>	<p>200 мг</p>
<p>Эту схему лечения следует применять: с фенитоином, с карбамазепином,</p>	<p>300 мг</p>	<p>225 мг</p>	<p>150 мг</p>
<p>с фенобарбиталом, с примидоном или с другими индукторами печеночные ферменты</p>	<p>200 мг</p>	<p>150 мг</p>	<p>100 мг</p>

<p>в) С дальнейшим прекращением применения других препаратов, существенно не подавляют или индуцируют печеночные ферменты</p>	<p>Поддерживать дозу, полученную при повышении дозы (200 мг / сут), распределенную на 2 приема (100-400 мг)</p>
---	---

\* Дозу можно увеличить при необходимости до 400 мг / сут.

Примечание . Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять режим лечения, при котором сохраняется существующая доза Эпилептала ® и ее коррекция проводится на основе клинического состояния.

а) С дальнейшим прекращением применения ингибиторов печеночные ферменты, например вальпроата.

Стабилизационную дозу ламотриджина необходимо удвоить и держать на этом уровне после прекращения приема вальпроата;

б ) С последующим прекращением применения индукторов печеночные ферменты в зависимости от начальной поддерживающей дозы. Эту схему лечения следует применять с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами печеночные ферменты.

Дозу ламотриджина необходимо постепенно уменьшить в течение 3 недель после отмены препаратов, индуцируют печеночные;

в) С дальнейшим прекращением применения других препаратов, существенно не подавляют или индуцируют печеночные ферменты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).

Необходимо сохранять уровень дозы, достигнутой после режима ее повышения.

Изменение дозирования ламотриджина для пациентов с биполярными расстройствами при дополнительном назначении других препаратов.

Клинического опыта изменения дозировки ламотриджина при назначении других препаратов нет, но, основываясь на данных о взаимодействии лекарственных средств, можно рекомендовать следующую схему (см. Таблицу 6).

Таблица 6.

Изменение суточного дозирования ламотриджина для пациентов с биполярными расстройствами

При дополнительном назначении других препаратов.

Режим лечения	Стабилизационная доза ламотриджина (мг / сут)	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели
Дополнительное назначение ингибиторов печеночные ферменты, например вальпроата, в зависимости от начальной дозы ламотриджина	200 мг	100 мг	Поддерживать эту дозу (100 мг / сут)	
	300 мг	150 мг	Поддерживать эту дозу (150 мг / сут)	
	400 мг	200 мг	Поддерживать эту дозу (200 мг / сут)	

Дополнительное назначение индукторов печеночные ферменты больным, не применяют вальпроат, и в зависимости от начальной дозы ламотриджина. Эту схему лечения следует применять: с фенитоином, с карбамазепином, с фенобарбиталом, с примидоном или с другими индукторами печеночные ферменты	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Дополнительное назначение других препаратов, существенно не подавляют или индуцируют печеночные ферменты	Поддерживать дозу, достигнутую после режима повышения дозы (200 мг / сут) (100-400 мг)			

*Примечание.* Пациентам, принимающим противосудорожные препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять режим лечения, который рекомендуется для сопутствующего применения вальпроата.

Прекращение приема ламотриджина у пациентов с биполярными расстройствами.



Не отмечено повышение частоты, степени тяжести или типа побочных реакций после внезапной отмены препарата по сравнению с плацебо. Поэтому прекращать применение препарата можно сразу без постепенного снижения дозы.

### *Дети и подростки*

Эпилептал® не предназначен для лечения биполярных расстройств у детей и подростков (см. Раздел «Особенности применения»). Изучение безопасности и эффективности применения Эпилептала® для лечения биполярных расстройств в этой возрастной группе не проводилось. Согласно невозможно дать рекомендации относительно дозирования препарата.

Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов.

*Женщины, которые применяют гормональные контрацептивы.*

а) Начало лечения ламотриджином у пациентов, уже применяют гормональные контрацептивы.

Хотя пероральные контрацептивы увеличивают клиренс ламотриджина, вносить коррективы в схемы увеличения дозы ламотриджина при применении только гормональных контрацептивов нужды нет. Дозу увеличивать по рекомендованной схеме в случаях, если ламотриджин добавлять к препарату (ингибитора печеночные ферменты) или к индуктора печеночные ферменты, или ламотриджин добавлять при отсутствии вальпроата или индуктора печеночные ферменты (см. Таблицу 1 и таблицу 3).

б) начало курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, уже применяют поддерживающие дозы ламотриджина и не применяют индукторы печеночные ферменты.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев надо будет увеличить в 2 раза. Рекомендуется, чтобы от начала лечения гормональными контрацептивами доза ламотриджина увеличивалась от 50 до 100 мг / сут каждую неделю в соответствии с индивидуальной клинической ответа на лечение. Увеличение дозы не должен превышать указанный уровень, если только по клиническим ответом на лечение такое увеличение дозы не потребуется.

в) Прекращение курса лечения гормональными контрацептивами у пациентов, уже применяют поддерживающие дозы ламотриджина и не применяют индукторы печеночные ферменты.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев надо будет уменьшить до 50%. Рекомендуется суточную дозу ламотриджина снижать постепенно от 50 до 100 мг в 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.

#### *Применение вместе с атазанавиром / ритонавиром*

Хотя применение атазанавира / ритонавира уменьшает концентрацию ламотриджина в плазме крови, изменять рекомендованные схемы увеличения дозировки Эпилептала® не нужно, основываясь на применении атазанавиру / ритонавира. Увеличение дозы должно базироваться на рекомендациях в зависимости от схем применения Эпилептала® : или Эпилептал® добавлять к препарату (ингибитора печеночные ферменты), либо к индуктора печеночные ферменты, или Эпилептал® добавляется при отсутствии вальпроата или индуктора печеночные ферменты.

У пациентов, которые уже применяют поддерживающие дозы Эпилептала® и не применяется индукторы глюкуронизации дозу Эпилептала® можно увеличивать, если добавляется лечения атазанавиром / ритонавиром или уменьшать, если лечение атазанавиром / ритонавиром прекращается.

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

Коррекции дозы не требуется. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе не отличается от таковой у пациентов среднего возраста.

#### *Нарушение функций печени*

Начальную дозу, увеличение дозы и поддерживающую дозу необходимо уменьшить в среднем на - 50% у пациентов с умеренным (шкала Чайльд-Пью, степень В) и на 75% - с тяжелым (шкала Чайльд-Пью, степень С) нарушением функций печени. Увеличение дозы и поддерживающая доза корректируются согласно клиническим эффектом.

#### *Нарушение функции почек*

При назначении больным препарата с нарушением функции почек следует соблюдать осторожность. При лечении больных с терминальной стадией нарушения функции почек начальная доза ламотриджина базируется на индивидуальной схеме противоэпилептического лечения, при лечении больных со значительным нарушением функций почек следует уменьшать поддерживающую дозу ламотриджина.

## **Дети**

Отсутствует достаточная информация по применению Эпилептала® для лечения детей в возрасте до 2 лет, больных эпилепсией, поэтому применять препарат не рекомендуется этой возрастной категории.

Ламотриджин не показан для применения детям и подросткам с биполярными расстройствами в возрасте до 18 лет (см. Разделы «Особенности применения» и «Противопоказания»). Эффективность и безопасность применения ламотриджина у пациентов с биполярными расстройствами в этой возрастной группы не изучалась, поэтому рекомендации относительно режима дозирования невозможно предоставить.

## **Передозировка**

Есть сообщения 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 и кома. Также у пациентов с передозировкой наблюдали удлинение интервала QRS на электрокардиограмме (задержка внутрижелудочковой проводимости).

В случае передозировки пациент должен быть госпитализирован для проведения соответствующей поддерживающей терапии. Терапия должна быть направлена на снижение абсорбции (активированный уголь), дальнейшая терапия должна быть симптоматической. Нет опыта применения гемодиализа в качестве терапии при передозировке.

## **Побочные реакции**

Побочные реакции при применении ламотриджина при лечении эпилепсии и биполярных расстройств основаны на данных, полученных из контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта и указанные в таблице 7 ниже. Частотные категории полученные из контролируемых клинических исследований (монотерапии эпилепсии † и биполярного расстройства § ). Там, где частотные категории различаются между клиническими данными испытаний при эпилепсии и биполярного расстройства отображается наибольшая частота. Однако там, где нет контролируемых данных клинических испытаний, категории частот были получены от другого клинического опыта.

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

Класс органов и систем	побочные реакции	частота
Со стороны крови и лимфатической системы	<p>Гематологические отклонения (включающих нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопению, апластической анемией и агранулоцитоз)</p> <p>лимфоаденопатия 1</p>	<p>Очень редко</p> <p>неизвестно</p>
Со стороны иммунной системы	<p>Синдром гиперчувствительности 2 (включая такие симптомы как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, изменения крови и нарушение функций печени, диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности).</p>	<p>Очень редко</p>
Психические нарушения	<p>Агрессивность, раздражительность</p> <p>Тик, галлюцинации и спутанность сознания</p> <p>ночные кошмары</p>	<p>часто</p> <p>Очень редко</p> <p>неизвестно</p>

Со стороны нервной системы	<p>Головная боль §</p> <p>Сонливость † § , бессонница † , головокружение † § , тремор †</p> <p>возбуждение §</p> <p>атаксия †</p> <p>нистагм †</p> <p>Нарушение равновесия, двигательные расстройства, обострение болезни Паркинсона 3 , экстрапирамидные эффекты, хореоатетоза † , повышение частоты приступов</p> <p>асептический менингит</p>	<p>очень часто</p> <p>часто</p> <p>нечасто</p> <p>Очень редко</p> <p>редко</p>
Со стороны органов зрения	<p>Диплопия † , пелена перед глазами †</p> <p>конъюнктивиты</p>	<p>нечасто</p> <p>редко</p>
Со стороны желудочно-кишечного тракта	<p>Тошнота † , рвота † , диарея † , сухость во рту §</p>	<p>часто</p>
Со стороны пищеварительной системы	<p>Повышение показателей функциональных печеночных проб, нарушение функции печени 4 , печеночная недостаточность</p>	<p>Очень редко</p>

<p>Со стороны кожи и подкожной клетчатки</p>	<p>Кожная сыпь 5 § †  алопеция  Синдром Стивенса-Джонсона §  Токсический эпидермальный некролиз  DRESS-синдром с эозинофилией и системными проявлениями</p>	<p>очень часто  нечасто  редко  Очень редко  Очень редко</p>
<p>Со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани</p>	<p>артралгия §  волчаночноподобного реакции</p>	<p>часто  Очень редко</p>
<p>Общие нарушения и нарушения в месте введения</p>	<p>Утомляемость † , боль §  , боль в спине §</p>	<p>часто</p>

## *Описание отдельных побочных реакций*

1 - Гематологические отклонения и увеличение лимфатических узлов могут быть связаны или не связаны с синдромом гиперчувствительности (см. Со стороны иммунной системы).

2 - О кожная сыпь также сообщалось как о части синдрома гиперчувствительности, связанного с системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, гематологические отклонения и нарушения функции печени. Синдром может быть разной степени тяжести и может, редко, приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления повышенной чувствительности (например, лихорадка, увеличение лимфатических узлов) могут быть в наличии даже до появления сыпи. Если такие признаки и симптомы присутствуют, пациент должен немедленно обратиться к врачу, а прием Эпилептала® необходимо прекратить, если альтернативная этиология не может быть установлена.

3 - Эти эффекты были зарегистрированы в ходе другого клинического опыта.

Были сообщения, что ламотриджин может ухудшить симптомы паркинсонизма у пациентов с уже существующей болезнью Паркинсона, а также отдельные сообщения о экстрапирамидные эффекты и хореоатетоза у пациентов без этой патологии.

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

5 - В клинических исследованиях у взрослых сыпь наблюдался в до 8-12% пациентов, принимавших ламотриджин и в 5-6% пациентов, принимавших плацебо. Кожная сыпь привели к прекращению применения препарата у 2% больных. Сыпь, как правило, была пятнисто-папулезной и появлялась в течение восьми недель после начала лечения и регрессировал при прекращении приема препарата (см раздел «Особенности применения»).

Изредка сообщалось о возникновении тяжелых жизненно опасных кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и реакции гиперчувствительности с эозинофилией и системными симптомами (DRESS).

Хотя большинство пациентов выздоравливает после прекращения приема препарата, в некоторых из них остаются необратимые рубцы; в редких случаях эти симптомы приводили к летальному исходу (см. раздел «Особенности применения»).

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 »).

По данным всех клинических исследований (контролируемых и неконтролируемых) у больных биполярным расстройством кожные высыпания отмечались у 12% пациентов, которые лечились ламотриджином. Тогда как в контролируемых исследованиях кожные высыпания наблюдались у 8% больных, лечившихся ламотриджином по сравнению с 6% больных, получавших плацебо.

Были сообщения об уменьшении 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 идентифицированных.

### **Срок годности**

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия хранения**

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 25 ° С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Упаковка**

По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

### **Категория отпуска**

По рецепту.

### **Производитель**



АО «Фармак».

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

Украина, 04080, г. Киев, ул. Кирилловская, 74.

**Источник инструкции**

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