**ИНСТРУКЦИЯ**

по медицинскому применению лекарственного средства

ЛАМОТРИН 50
(LAMOTRINE 50)
ЛАМОТРИН 100
(LAMOTRINE 100)

Общая характеристика.*действующее вещество:* ламотриджин;*лекарственная форма:* таблетки;*основные физико-химические свойства:* таблетки белого или почти белого цвета, круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, с риской.**Состав лекарственного средства.***действующее вещество:* ламотриджин;

1 таблетка содержит ламотриджина 50 мг или 100 мг;

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, кремния диоксид коллоидный безводный, повидон, натрия крахмалгликолят (тип А), лактоза моногидрат, магния стеарат.**Форма выпуска.** Таблетки.**Код классификации лекарственного средства.**

Прочие противосудорожные средства. Код АТХ N03A X09.

Фармакологические свойства***Фармакодинамика******Механизм действия.***

Результаты фармакологических исследований показали, что ламотриджин является вольтаж-зависимым блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, его блокирующее действие пропорционально частоте нервной стимуляции. Ламотриджин подавляет активность постоянно возбуждающихся нейронов и ингибирует высвобождение глутамата (нейромедиатора, который играет ключевую роль в развитии эпилептических приступов). Указанные эффекты, вероятно, обуславливают противосудорожную активность ламотриджина.

Механизмы, обеспечивающие терапевтическое действие ламотриджина при биполярном расстройстве, не установлены. Предполагается, что важное значение для реализации эффектов ламотриджина имеет его взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами.

Фармакодинамические эффекты.

При проведении тестов, разработанных для оценки влияния лекарственных средств на центральную нервную систему, результаты применения ламотриджина в дозе 240 мг у здоровых добровольцев не отличались от результатов применения плацебо, в то время, как фенитоин в дозе 1000 мг и диазепам в дозе 10 мг оказывали значительное негативное действие на точную визуально-моторную координацию и движения глаз, нарушая при этом поддержание равновесия тела и вызывая субъективный седативный эффект.

В другом исследовании однократный прием внутрь карбамазепина в дозе 600 мг значительно ухудшал точную визуально-моторную координацию и движения глаз, нарушал поддержание равновесия тела и приводил к учащению пульса, в то время как эффекты приема ламотриджина в дозах 150 мг и 300 мг не отличались от эффектов приема плацебо.

8465 - 2017

Клиническая эффективность и безопасность применения у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев.
Эффективность и безопасность дополнительной терапии ламотриджином у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев с парциальными приступами были оценены в ограниченном двойном слепом, плацебо-контролируемом исследовании ламотриджина с его последующей отменой. 177 пациентов начали прием ламотриджина с применением режима титрования, схожего с режимом титрования у детей в возрасте от 2 до 12 лет. Таблетки ламотриджина 2 мг были наименьшей доступной дозировкой, поэтому в некоторых случаях стандартный режим дозирования был скорректирован в ходе фазы титрования (например, путем приема таблеток дозировкой 2 мг через день, если рассчитанная доза составляла менее 2 мг). Концентрации ламотриджина в сыворотке крови измерялись в конце второй недели титрования, после чего дозы снижались или оставались на прежнем уровне, если концентрация ламотриджина превышала 0,41 мкг/мл (ожидаемую концентрацию у взрослых в данной временной точке). В конце второй недели терапии некоторым пациентам потребовалось снижение дозы до 90 %. 38 пациентов, ответивших на лечение (снижение частоты приступов более, чем на 40 %), были рандомизированы в группу плацебо или продолжения приема ламотриджина. Доля пациентов, для которых лечение оказалось неэффективным, составила 84 % (16 из 19 пациентов) в группе плацебо и 58 % (11 из 19 пациентов) в группе приема ламотриджина. Разница не являлась статистически достоверной: 26,3 %, 95 % доверительный интервал - 2,6 % < > 50,2 %, p=0,07.

Ламотриджин в дозе 1-15 мг/кг/сутки назначали 256 пациентам в возрасте от 1 до 24 месяцев в течение до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет был аналогичен профилю безопасности у детей старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое ухудшение течения приступов ($\geq 50\%$) чаще регистрировалось у детей в возрасте до двух лет (26 %) – в сравнении со старшими детьми (14 %).

Клиническая эффективность и безопасность ламотриджина при синдроме Леннокса-Гасто.
Данные, касающиеся монотерапии приступов, ассоциированных с синдромом Леннокса-Гасто, отсутствуют.

Клиническая эффективность ламотриджина в профилактике расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством.

Эффективность ламотриджина в профилактике расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством I типа была проанализирована в ходе двух клинических исследований.

Исследование SCAB2003 - многоцентровое двойное слепое, плацебо- и литий-контролируемое рандомизированное исследование применения фиксированной дозы ламотриджина с целью долгосрочной профилактики рецидивов депрессии и/или мании. В исследование включались пациенты с биполярным расстройством I типа, у которых незадолго до включения или в момент включения в исследование наблюдался большой депрессивный эпизод. После стабилизации состояния на фоне приема ламотриджина в виде монотерапии или дополнительной терапии пациенты были рандомизированы в 5 групп: группа терапии ламотриджином (50, 200 или 400 мг/сутки), группа терапии препаратами лития (содержание лития в сыворотке крови 0,8-1,1 ммоль/л) или группа плацебо. Максимальная продолжительность лечения после рандомизации составляла 76 недель (18 месяцев).

Первичной конечной точкой исследования являлось «время до терапевтического вмешательства, назначаемого с целью контроля эпизода расстройства настроения». Под терапевтическим вмешательством подразумевалась дополнительная лекарственная терапия или электрошоковая терапия. Исследование SCAB2006 имело дизайн, схожий с дизайном исследования SCAB2003, однако его отличие состояло в том, что доза ламотриджина варьировалась от 100 до 400 мг/сутки. В исследовании SCAB2006 включались пациенты с биполярным расстройством I типа, у которых незадолго до включения или в момент включения в исследование наблюдался маниакальный эпизод. Результаты обоих исследований приведены в таблице 1.

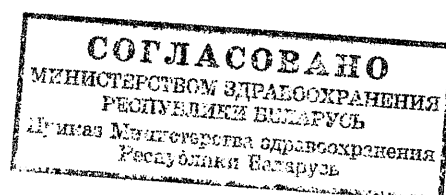


Таблица 1. Резюме результатов исследований эффективности ламотриджина в профилактике эпизодов расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством I типа.

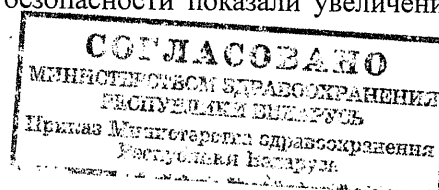
Доля пациентов, у которых на 76-ой неделе лечения не было зарегистрировано рецидивов/эпизодов расстройств настроения						
Критерий включения	Исследование SCAB2003 Биполярное расстройство I типа			Исследование SCAB2006 Биполярное расстройство I типа		
	Большой депрессивный эпизод			Большой маниакальный эпизод		
	Ламотриджин	Литий	Плацебо	Ламотриджин	Литий	Плацебо
Время до терапевтического вмешательства	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
р-значение Логранговый критерий	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Время до эпизода депрессии	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
р-значение Логранговый Критерий	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Время до эпизода мании	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
р-значение Логранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

При проведении дополнительного анализа времени до момента возникновения первого эпизода депрессии и первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода, было установлено, что время до возникновения первого эпизода депрессии было значительно больше в группе терапии ламотриджином по сравнению с группой плацебо, в то время как разница во времени до возникновения первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода в группах плацебо и терапии ламотриджином не являлась статистически достоверной.

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

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

В ходе многоцентрового двойного слепого плацебо-контролируемого рандомизированного исследования ламотриджина в параллельных группах с последующей отменой препарата оценивались эффективность и безопасность ламотриджина (лекарственная форма с немедленным высвобождением), назначаемого в качестве дополнительной поддерживающей терапии для отсрочки эпизодов расстройств настроения у пациентов мужского и женского пола в возрасте с 10 до 17 лет. В исследовании участвовали пациенты, у которых было диагностировано биполярное расстройство I типа, и наблюдались ремиссия или улучшение течения эпизодов биполярного расстройства во время лечения ламотриджином в комбинации с нейролептиками или другими средствами для стабилизации настроения. Результаты первичного анализа эффективности (время до наступления эпизода биполярного расстройства) не достигали статистической значимости ($p = 0.0717$), поэтому эффективность ламотриджина не была доказана. Кроме того, результаты анализа безопасности показали увеличение числа случаев



суицидального поведения в группе терапии ламотриджином: 5 % (4 пациента) по сравнению с группой плацебо (0 случаев) (см. раздел «Способ применения и дозы»).

8465 - 2017

Исследование влияния ламотриджина на сердечную проводимость.

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

Фармакокинетика

Абсорбция.

Ламотриджин быстро и полностью абсорбируется из кишечника, незначительно подвергаясь метаболизму «первичного» прохождения. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после приема ламотриджина внутрь. Время достижения максимальной концентрации несколько увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Наблюдаются существенные межиндивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако колебания концентрации у отдельно взятого пациента незначительны.

Распределение.

Уровень связывания ламотриджина с белками плазмы крови составляет приблизительно 55 %; маловероятно, что высвобождение препарата из связанного состояния с белками может приводить к развитию токсических эффектов.

Объем распределения составляет 0,92-1,22 л/кг.

Биотрансформация.

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент УДФ-глюкуронилтрансфераза. Ламотриджин индуцирует свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако не было получено данных, подтверждающих влияние ламотриджина на фармакокинетику других противоэпилептических средств, и свидетельствующих в пользу возможного взаимодействия между ламотриджином и другими лекарственными средствами, в метаболизме которых участвуют ферменты системы цитохрома P450.

Элиминация.

Кажущийся плазменный клиренс ламотриджина у здоровых добровольцев составляет примерно 30 мл/мин. Клиренс ламотриджина преимущественно метаболический, с последующим выведением глюкуроновых конъюгатов с мочой. Менее 10 % ламотриджина выделяется с мочой в неизменном виде. Только около 2 % производных ламотриджина выводится с калом. Клиренс и период полувыведения ламотриджина не зависят от дозы. Кажущийся период полувыведения у здоровых людей составляет в среднем 33 часа (от 14 до 103 часов). У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса ламотриджина на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции.

Сопутствующая лекарственная терапия оказывает существенное влияние на период полувыведения ламотриджина. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 часов при одновременном применении с лекарственными средствами, индуцирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 часов при совместном применении с вальпроатами (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Линейность.

Фармакокинетика ламотриджина имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (максимальная изученная разовая доза).

Особые группы пациентов.Дети.

У детей клиренс ламотриджина при пересчете на массу тела выше, чем у взрослых (наиболее высокие значения клиренса наблюдаются у детей в возрасте до 5 лет). Период полувыведения ламотриджина у детей, как правило, короче, чем у взрослых. Среднее значение периода полувыведения составляет приблизительно 7 часов при одновременном применении с фермент-индуцирующими лекарственными средствами, такими как карбамазепин и фенитоин. При совместном применении с вальпроатами клиренс ламотриджина у детей повышается в среднем до 45-50 часов (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Дети в возрасте от 2 до 26 месяцев.

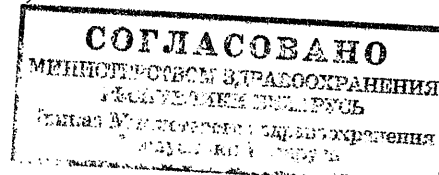
У 143 детей в возрасте от 2 до 26 месяцев с массой тела от 3 до 16 кг клиренс ламотриджина был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста с такой же массой тела, получающими аналогичные пероральные дозы лекарственного средства на килограмм массы тела. Средний период полувыведения ламотриджина составил 23 часа у детей младше 26 месяцев, получающих фермент-индуцирующие лекарственные средства, 136 часов - при совместном применении с вальпроатами и 38 часов - у пациентов, не получающих индукторы/ингибиторы ферментов. В группе детей в возрасте от 2 до 26 месяцев была выявлена высокая межиндивидуальная вариабельность клиренса ламотриджина (47 %) после приема препарата внутрь. Ожидаемые сывороточные концентрации ламотриджина у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев находились, как правило, в том же диапазоне, что и у более старших детей, хотя у некоторых детей с массой тела менее 10 кг, предположительно, должны были наблюдаться более высокие величины C_{max} .

Пожилые пациенты.

Результаты фармакокинетического анализа в популяции, включающей как молодых, так и пожилых пациентов с эпилепсией, участвующих в одних и тех же исследованиях, показали, что клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами отсутствуют. После приема однократных доз препарата кажущийся клиренс ламотриджина снижался на 12 %: с 35 мл/мин у пациентов в возрасте 20 лет до 31 мл/мин у пациентов в возрасте 70 лет. Снижение клиренса ламотриджина после 48 недель лечения составило 10 %: с 41 до 37 мл/мин, в группах молодых и пожилых пациентов. Кроме того, фармакокинетика ламотриджина изучалась у 12 здоровых пожилых добровольцев после однократного приема 150 мг ламотриджина. Средний клиренс ламотриджина у пожилых пациентов (0,39 мл/мин/кг) находится в диапазоне средних величин клиренса (0,31-0,65 мл/мин/кг), полученных в девяти исследованиях с участием взрослых пациентов, не относящихся к группе пожилых, которые принимали однократные дозы ламотриджина от 30 до 450 мг.

Почечная недостаточность.

12 добровольцам с хронической почечной недостаточностью и 6 другим пациентам, находящимся на гемодиализе, был назначен ламотриджин в дозе 100 мг однократно. Средний клиренс ламотриджина составил 0,42 мл/мин/кг у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 0,33 мл/мин/кг между сеансами гемодиализа и 1 мл/мин/кг во время гемодиализа - по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы крови составил 42,9 часов у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 57,4 часа между сеансами гемодиализа и 13,0 часов во время гемодиализа - по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем, около 20 % (от 5,6 % до 35,1 %) от принятой дозы ламотриджина выводилось в ходе четырехчасового сеанса гемодиализа. В данной группе пациентов при подборе начальных доз ламотриджина следует учитывать прием сопутствующих лекарственных средств; при значительном нарушении функции почек может потребоваться снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).



Печеночная недостаточность.

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

Показания к применению.Эпилепсия.Взрослые и дети в возрасте 13 лет и старше:

- монотерапия или дополнительная терапия парциальных и генерализованных приступов эпилепсии, включая тонико-клонические судороги.

- приступы эпилепсии, связанные с синдромом Леннокса-Гасто. Лекарственное средство Ламотрин применяется в качестве дополнительной терапии у пациентов с синдромом Леннокса-Гасто, а также может применяться как первичное противоэпилептическое средство в начале лечения данного синдрома.

Дети от 2 до 12 лет:

- дополнительная терапия парциальных и генерализованных приступов эпилепсии, включая тонико-клонические судороги, а также судороги, связанные с синдромом Леннокса-Гасто.
- монотерапия типичных малых эпилептических приступов (абсансов).

Биполярное расстройство.Взрослые в возрасте 18 лет и старше:

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

Лекарственное средство Ламотрин не предназначено для лечения острых маниакальных или депрессивных приступов.

Способ применения и дозы.

Таблетки лекарственного средства Ламотрин следует принимать целиком, не разжевывая и не измельчая.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при назначении детям с эпилепсией или пациентам с нарушением функции печени) не соответствует целому количеству таблеток, то пациенту следует назначить дозу, равную меньшему количеству целых таблеток.

При невозможности дозирования лекарственного средства Ламотрин детям, необходимо применять ламотриджин в другой лекарственной форме и в соответствующей дозировке.

Возобновление лечения.

Врач, назначающий лекарственное средство Ламотрин, должен оценить необходимость наращивания дозы до поддерживающей у пациентов, возобновляющих лечение после его прекращения по любым причинам, поскольку высокие начальные дозы лекарственного средства и превышение рекомендованного темпа наращивания дозы связаны с риском развития тяжелых форм кожной сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»). Чем больше интервал времени с момента приема предыдущей дозы, тем с большей осторожностью следует наращивать дозу до достижения поддерживающей дозы. Если время после прекращения приема лекарственного средства Ламотрин превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел «Фармакокинетика»), то дозу лекарственного средства следует наращивать до поддерживающей по соответствующей схеме.

Не рекомендуется возобновлять терапию лекарственным средством Ламотрин у пациентов, прекративших его прием в связи с возникновением сыпи (реакция на прием ламотриджина), за исключением тех случаев, когда потенциальная польза значительно превышает возможный риск.

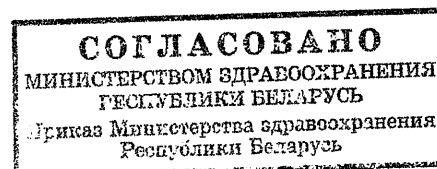
Эпилепсия.

Ниже приведены: рекомендуемый режим титрования дозы и уровень поддерживающих доз для взрослых и подростков в возрасте от 13 лет и старше (таблица 2), а также для детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (таблица 3). Не следует превышать начальную дозу и режим наращивания дозы из-за риска возникновения кожной сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»).

Следует принять во внимание возможное влияние отмены или дополнительного назначения других антиконвульсантов и иных лекарственных средств на фармакокинетические параметры ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования лекарственного средства Ламотрин при эпилепсии у взрослых и детей в возрасте от 13 лет и старше.

Схема лечения	I-II недели	III-IV недели	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100–200 мг/сутки (в 1 или в 2 приема). Дозу можно повышать на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта на фоне приема поддерживающей дозы. Некоторым пациентам может потребоваться назначение дозы 500 мг/сутки для достижения необходимого терапевтического эффекта.
Дополнительная терапия с вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Данный режим дозирования следует использовать вне зависимости от сопутствующей терапии другими лекарственными средствами	12,5 мг/сутки (прием по 25 мг через день)	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	100-200 мг/сутки (в 1 или в 2 приема). Дозу можно повышать на 25-50 мг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта на фоне приема поддерживающей дозы.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Данный режим дозирования следует использовать, если вальпроаты не применяются, но назначены следующие лекарственные средства: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100 мг/сутки (разделить на 2 приема)	200-400 мг/сутки (разделить на 2 приема). Дозу можно повышать на 100 мг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта на фоне приема поддерживающей дозы. Некоторым пациентам может потребоваться назначение дозы 700 мг/сутки для достижения



			необходимого терапевтического эффекта.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Данный режим дозирования следует использовать при одновременном приеме других лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина.	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100-200 мг/сутки (однократно 1 раз в сутки или в 2 приема). Дозу можно повышать на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения терапевтического эффекта на фоне приема поддерживающей дозы.
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых характер фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином неизвестен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.			

Таблица 3. Рекомендуемый режим дозирования лекарственного средства Ламотрин при эпилепсии у детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза, в мг/кг массы тела).

Схема лечения	I-II недели	III-IV недели	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия типичных малых эпилептических приступов (абсансов).	0,3 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	0,6 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	1-15 мг/кг/сутки (в 1 или в 2 приема). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 0,6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки
Дополнительная терапия с вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина — см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Данный режим дозирования следует использовать вне зависимости от сопутствующей терапии другими лекарственными средствами.	0,15 мг/кг/сутки * (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг/сутки (1 раз в сутки)	1-5 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 0,3 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			

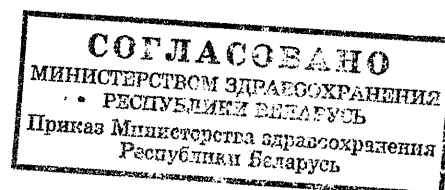
Данный режим дозирования следует использовать, если вальпроаты не применяются, но назначены следующие лекарственные средства: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир	0,6 мг/кг/сутки (разделить на 2 приема)	1,2 мг/кг/сутки (разделить на 2 приема)	5-15 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 1,2 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза составляет 400 мг/сутки
Дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)			
Данный режим дозирования следует использовать при одновременном приеме других лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина	0,3 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	0,6 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	1-10 мг/кг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема). Для достижения поддерживающего режима доза может увеличиваться не более чем на 0,6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых характер фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином неизвестен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.			
* Некоторым детям (в зависимости от массы тела ребенка) при данном режиме дозирования невозможно подобрать требуемую дозу лекарственного средства Ламотрин. Для таких детей имеются другие лекарственные формы с меньшим содержанием ламотриджина.			

Для обеспечения постоянной поддерживающей терапевтической дозы необходимо следить за весом ребенка и корректировать дозу лекарственного средства при изменении веса пациента. Существует вероятность того, что у пациентов в возрасте от 2 до 6 лет поддерживающая доза будет находиться на верхней границе рекомендуемого диапазона.

Если на фоне приема дополнительной (комбинированной) терапии достигается контроль над приступами эпилепсии, то сопутствующие антиконвульсанты могут быть отменены, и пациент может продолжить монотерапию ламотриджином.

Дети младше 2 лет.

Имеются ограниченные данные о безопасности и эффективности ламотриджина, назначаемого в качестве дополнительной терапии парциальных приступов у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет (см. раздел «Меры предосторожности»). Сведения о применении лекарственного средства у детей младше 1 месяца отсутствуют. В связи с этим ламотриджин не рекомендуется применять у детей младше 2 лет. Если, в случае явной клинической необходимости, все же принято решение об использовании лекарственного средства Ламотрин у детей младше 2 лет, следует принять во внимание информацию, приведенную в разделах «Меры предосторожности», «Фармакодинамика» и «Фармакокинетика».



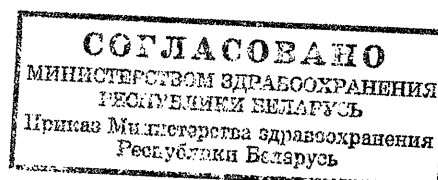
Биполярное расстройство.

Рекомендуемые поддерживающие дозы и режим титрования дозы для взрослых пациентов в возрасте от 18 лет и старше приведены ниже в таблицах. Переходный режим дозирования, во время которого происходит титрование дозы до уровня поддерживающей, длится 6 недель (таблица 4). После этого, при наличии клинических показаний, иные психотропные средства и/или антиконвульсанты могут быть отменены (таблица 5). Режим корректировки дозы при добавлении других психотропных средств и/или антиконвульсантов также приведен ниже (таблица 6).

Не следует превышать начальную дозу и темпы титрования (наращивания) дозы во избежание риска возникновения кожной сыпи (см. раздел «Меры предосторожности»).

Таблица 4. Рекомендуемые поддерживающие суточные дозы и режимы титрования дозы при лечении биполярного расстройства – у пациентов в возрасте от 18 лет и старше.

Схема лечения	I-II недели	III-IV недели	V неделя	Целевая поддерживающая доза (VI неделя)*
Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия без применения вальпроатов и индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Данный режим дозирования следует использовать при одновременном приеме других лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина.	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	100 мг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	Обычная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема). Известно, что в клинических исследованиях применялись дозы ламотриджина в диапазоне от 100 до 400 мг/сутки.
Дополнительная терапия с вальпроатами (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Данный режим дозирования следует использовать при совместном назначении с вальпроатами вне зависимости от сопутствующей терапии другими лекарственными средствами	12,5 мг/сутки (прием по 25 мг через день)	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема)	Обычная поддерживающая доза составляет 100 мг/сутки (1 раз в сутки или разделить на 2 приема). Максимальная доза, которая может быть назначена в зависимости от клинического ответа, составляет 200 мг/сутки.
Дополнительная терапия без применения вальпроатов, но с применением индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Данный режим дозирования следует использовать, если вальпроаты не	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100 мг/сутки (разделить на 2 приема)	200 мг/сутки (разделить на 2 приема)	Поддерживающая доза составляет 300 мг/сутки на 6-й неделе приема.



8/05-2017

применяются, но назначены следующие лекарственные средства: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир			Если необходимо, для получения оптимального терапевтического эффекта доза может быть увеличена до 400 мг/сутки (разделить на 2 приема) - на седьмой неделе приема
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

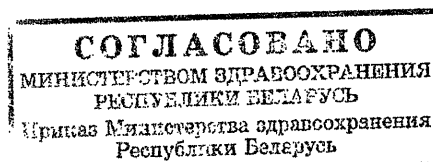
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых характер фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином неизвестен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.

*Поддерживающая доза может изменяться в зависимости от клинического ответа.

Таблица 5. Поддерживающие стабилизирующие суточные дозы ламотриджина для лечения биполярного расстройства после отмены сопутствующих лекарственных средств – у пациентов в возрасте от 18 лет и старше.

При достижении стабилизирующей суточной дозы ламотриджина другие лекарственные средства могут быть отменены по схеме, приведенной ниже.

Схема лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до отмены других лекарственных средств)	I неделя (начало отмены других лекарственных средств)	II неделя	III и последующие недели*
Отмена вальпроатов (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
При отмене вальпроатов следует удвоить стабилизирующую дозу, но не более, чем на 100 мг/неделю	100 мг/сутки	200 мг/сутки	200 мг/сутки, разделить на 2 приема	
	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки	400 мг/сутки
Отмена индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
Данный режим дозирования следует использовать при отмене следующих лекарственных средств: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир	400 мг/сутки	400 мг/сутки	300 мг/сутки	200 мг/сутки
	300 мг/сутки	300 мг/сутки	225 мг/сутки	150 мг/сутки
	200 мг/сутки	200 мг/сутки	150 мг/сутки	100 мг/сутки
Отмена лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Данный режим дозирования следует использовать при отмене	Следует поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе титрования (200 мг/сутки, разделить на 2 приема). Диапазон доз: 100–400 мг/сутки			



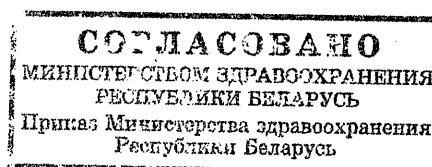
других лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина	
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых характер фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином неизвестен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.	

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

Таблица 6. Поддерживающие стабилизирующие суточные дозы ламотриджина для лечения биполярного расстройства при последующем добавлении других лекарственных средств – у пациентов в возрасте от 18 лет и старше.

Клинический опыт по корректировке суточной дозы ламотриджина при назначении других лекарственных средств отсутствует. Однако на основании проведенных исследований лекарственного взаимодействия могут быть даны следующие рекомендации.

Схема лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до добавления других лекарственных средств)	I неделя (начало добавления других лекарственных средств)	II неделя	III и последующие недели
Добавление вальпроатов (ингибитор глюкуронизации ламотриджина - см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
Данный режим дозирования следует использовать при добавлении вальпроатов вне зависимости от приема других лекарственных средств	200 мг/сутки	100 мг/сутки	Поддерживающая доза составляет 100 мг/сутки	
	300 мг/сутки	150 мг/сутки	Поддерживающая доза составляет 150 мг/сутки	
	400 мг/сутки	200 мг/сутки	Поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки	
Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина, в зависимости от исходной дозы ламотриджина - у пациентов, не принимающих вальпроаты (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				
Данный режим дозирования следует использовать, если вальпроаты не применяются, но назначены следующие лекарственные средства: 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
Добавление лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»)				



<p>Данный режим дозирования следует использовать при добавлении других лекарственных средств, не оказывающих существенного влияния на процесс глюкуронизации ламотриджина</p>	<p>Следует поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе титрования (200 мг/сутки). Диапазон доз: 100–400 мг/сутки.</p>
<p>Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные средства, для которых характер фармакокинетического взаимодействия с ламотриджином неизвестен (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»), следует использовать такой же режим дозирования, как в случае с применением вальпроатов.</p>	

Отмена ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством.

По имеющейся информации, в ходе клинических исследований не было отмечено увеличения частоты, тяжести или изменения характера побочных реакций у пациентов (в сравнении с группой плацебо) после резкой отмены ламотриджина.

Таким образом, пациенты могут прекратить прием ламотриджина без поэтапного снижения дозы.

Дети и подростки в возрасте до 18 лет.

Ламотриджин не рекомендуется назначать детям до 18 лет, поскольку рандомизированное клиническое исследование отмены лекарственного средства продемонстрировало отсутствие достаточной эффективности и повышенную склонность к суицидам у пациентов данной возрастной группы (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакодинамика»).

Общие рекомендации, касающиеся назначения и дозировки ламотриджина в отдельных группах пациентов.

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы.

Применение комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в 2 раза, что приводит к снижению его концентрации. После титрования дозировки ламотриджина может потребоваться применение более высоких (почти в 2 раза) поддерживающих доз ламотриджина для достижения максимального терапевтического эффекта. Сообщалось о том, что во время недели, свободной от приема гормональных контрацептивов («безгормональная» неделя), наблюдалось двукратное возрастание концентрации ламотриджина. Таким образом, не исключено возникновение дозозависимых побочных реакций. В связи с этим следует по возможности отдавать предпочтение использованию контрацептивов без недельного перерыва (например, средства непрерывной гормональной контрацепции или негормональные методы контрацепции - см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Начало приема гормональных контрацептивов у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина. Поддерживающая доза ламотриджина в большинстве случаев должна быть увеличена почти в 2 раза (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Рекомендуется, чтобы с момента начала приема гормональных контрацептивов доза ламотриджина увеличивалась на 50-100 мг/сутки каждую неделю в зависимости от индивидуального клинического ответа. Указанный темп наращивания дозы не следует превышать, за исключением тех случаев, когда он не приводит к ожидаемому клиническому ответу. В качестве критерия поддержания базового уровня ламотриджина может выступать измерение его концентрации в сыворотке крови до и после начала приема гормональных контрацептивов. При

необходимости дозу ламотриджина следует скорректировать. У ^{8/65} женщин, принимающих ²⁰¹⁷ гормональные контрацептивы, которые предусматривают 1 «безгормональную» неделю, следует определять уровень ламотриджина на 3-й неделе активной терапии, то есть, с 15-го по 21-й дни приема контрацептива.

Таким образом, в качестве контрацепции первого выбора следует рассматривать контрацептивы, не предусматривающие «безгормональной» недели (например, средства непрерывной гормональной контрацепции или негормональные методы контрацепции - см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Прекращение приема гормональных контрацептивов у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина.

В большинстве случаев требуется снизить поддерживающую дозу ламотриджина на 50 % (см. разделы «Меры предосторожности» и «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Рекомендуется постепенно снижать суточную дозу ламотриджина на 50-100 мг каждую неделю (уровень снижения не должен превышать 25 % от общей суточной дозы в неделю) на протяжении 3-х недель, если клиническая ситуация не предполагает иное. В качестве критерия поддержания базового уровня ламотриджина может выступать измерение его концентрации в сыворотке крови до и после отмены приема гормональных контрацептивов. У женщин, желающих прекратить прием гормональных контрацептивов, которые предусматривают 1 неделю «безгормональной» терапии, следует определять уровень ламотриджина на 3-й неделе активной терапии, то есть, с 15-го по 21-й дни приема контрацептива. Не следует проводить измерение уровня ламотриджина на 1-й неделе после прекращения приема контрацептивов.

Начало приема ламотриджина у пациенток, уже принимающих гормональные контрацептивы. Следует руководствоваться таблицами для обычного титрования дозы ламотриджина.

Начало и прекращение приема гормональных контрацептивов у пациенток, уже получающих поддерживающие дозы ламотриджина и принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина. Корректировка рекомендуемых поддерживающих доз ламотриджина может не потребоваться.

Сопутствующее применение атазанавира/ритонавира.

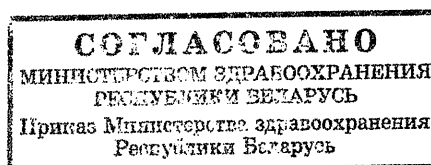
При добавлении ламотриджина к ранее начатой терапии атазанавиром/ритонавиром не требуется корректировки рекомендуемых режимов титрования дозы

В случаях, когда пациент уже принимает поддерживающие дозы ламотриджина и при этом не принимает индукторы глюкуронизации ламотриджина, при добавлении в схему терапии атазанавира/ритонавира может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, а при прекращении приема атазанавира/ритонавира может потребоваться уменьшение дозы ламотриджина. Для определения необходимости корректировки дозы ламотриджина следует определить его исходный уровень в плазме крови, а также его уровень на 2-й неделе после начала или прекращения терапии атазанавиром/ритонавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Сопутствующее применение лопинавира/ритонавира.

При добавлении ламотриджина к ранее начатой терапии лопинавиром/ритонавиром не требуется корректировки рекомендуемых режимов титрования дозы.

В случаях, когда пациент уже принимает поддерживающие дозы ламотриджина и при этом не принимает индукторы глюкуронизации ламотриджина, при добавлении в схему терапии лопинавира/ритонавира может потребоваться увеличение дозы ламотриджина, а при прекращении приема лопинавира/ритонавира может потребоваться уменьшение дозы ламотриджина. Для определения необходимости корректировки дозы ламотриджина следует



определить его исходный уровень в плазме крови, а также его уровень на 2-й неделе после начала или прекращения терапии лопинавиром/ритонавиром (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет).

Корректировки дозы ламотриджина не требуется. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе не имеет существенных отличий (см. раздел «Фармакокинетика»).

Почечная недостаточность.

При назначении ламотриджина пациентам с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальную дозу ламотриджина следует подбирать, учитывая прием сопутствующих лекарственных средств. Пациентам с выраженной почечной недостаточностью может потребоваться снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. разделы «Меры предосторожности» и «Фармакокинетика»).

Печеночная недостаточность.

Как правило, начальная, нарастающая и поддерживающая дозы ламотриджина должны быть уменьшены приблизительно на 50 % - у пациентов с умеренной печеночной недостаточностью (класс В по классификации Чайлд-Пью) и на 75 % - у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). Нарастающие и поддерживающие дозы должны быть скорректированы в соответствии с клиническим ответом (см. раздел «Фармакокинетика»).

Побочное действие.

Перечень нежелательных реакций, связанных с приемом ламотриджина при эпилепсии и биполярном расстройстве, создан на основе доступных данных, полученных в ходе контролируемых клинических исследований, и опыта клинического использования ламотриджина. Нежелательные реакции перечислены в таблице ниже. Частота встречаемости нежелательных реакций определялась в ходе проведения контролируемых клинических исследований монотерапии эпилепсии (обозначено значком «*») и биполярного расстройства (обозначено значком «§»). В случае отличия частоты нежелательных реакций, наблюдаемых в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией и у пациентов с биполярным расстройством, в таблице указана более высокая частота. При отсутствии данных контролируемых клинических исследований, вывод о частоте развития нежелательных реакций сделан на основании клинического опыта применения лекарственного средства.

Частота встречаемости нежелательных реакций классифицируется следующим образом: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным).

Системно-органная классификация	Нежелательные реакции	Частота
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Гематологические нарушения ¹ , включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз.	Очень редко
	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (см. раздел «Меры предосторожности»).	Очень редко
	Лимфаденопатия ¹ .	Частота неизвестна

Нарушения со стороны иммунной системы	Синдром гиперчувствительности ² . Гипогаммаглобулинемия.	Очень редко Частота неизвестна
Психические нарушения	Агрессивность, раздражительность. Спутанность сознания, галлюцинации, тики. Ночные кошмары.	Часто Очень редко Частота неизвестна
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль [§] .	Очень часто
	Сонливость ^{*§} , головокружение ^{*§} , тремор [*] , бессонница [*] , ажитация [§] . Атаксия [*] . Нистагм [*] , асептический менингит (см. раздел «Меры предосторожности»). Неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона ³ , экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз [*] , повышение частоты эпилептических приступов.	Часто Нечасто Редко Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия [*] , нечеткость зрения [*] . Конъюнктивит.	Нечасто Редко
Желудочно-кишечные нарушения	Тошнота [*] , рвота [*] , диарея [*] , сухость слизистой оболочки полости рта [§] .	Часто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность, нарушение функции печени ⁴ , повышенные показатели функциональных проб печени.	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь ^{5*§} . Алопеция, реакция фотосенсибилизации. Синдром Стивенса-Джонсона [§] . Токсический эпидермальный некролиз. Лекарственная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными симптомами ² .	Очень часто Нечасто Редко Очень редко Очень редко
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и	Артралгия [§] . Волчаночноподобные реакции.	Часто

соединительной ткани		Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Тубулоинтерстициальный нефрит, синдром тубулоинтерстициального нефрита с увеитом.	Частота неизвестна
Общие нарушения и реакции в месте введения	Утомляемость*, боль §, боль в спине §.	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

¹Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть как связаны, так и не связаны с лекарственной реакцией с эозинофилией и системными симптомами (DRESS)/синдромом гиперчувствительности (см. разделы «Меры предосторожности» и «Нарушения со стороны иммунной системы»).

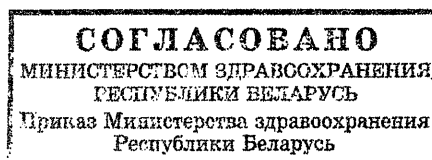
²Развитие сыпи также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности (DRESS), связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, гематологические нарушения, патологии печени и почек. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома ДВС (диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин должен быть отменен. (см. раздел «Меры предосторожности»).

³Сообщения об ухудшении симптомов болезни Паркинсона при приеме ламотриджина были получены в рамках опыта клинического применения лекарственного средства. Имеются данные о том, что ламотриджин может усугублять экстрапирамидные симптомы паркинсонизма у пациентов с сопутствующей болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хорееатетоз у пациентов без предшествующих нарушений.

⁴Нарушения функции печени обычно развиваются в сочетании с симптомами гиперчувствительности, но в единичных случаях их развитие отмечалось и в отсутствие явных признаков гиперчувствительности.

⁵Сообщалось о том, что в клинических исследованиях частота развития кожной сыпи у взрослых пациентов, принимавших ламотриджин, составляла 8-12 %, в то время как в группе плацебо она составляла 5-6 %. В 2 % случаев возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотриджина. Сыпь, в основном макуло-папулезного характера, обычно появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и исчезает после отмены ламотриджина (см. раздел «Меры предосторожности»).

Имеются сообщения о случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS). Хотя в большинстве случаев при отмене ламотриджина симптомы исчезали, у некоторых пациентов оставались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы. (см. раздел «Меры предосторожности»).



Общий риск развития сыпи в значительной степени связан с:

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

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного средства с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного средства. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях через информационную базу данных по нежелательным реакциям на лекарственные средства, включая сообщения о неэффективности лекарственных средств, выявленным на территории государства (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении МЗ РБ», <http://www.rceth.by>).

Противопоказания.

Гиперчувствительность к активному веществу (ламотриджин) или к вспомогательным веществам лекарственного средства.

Передозировка.

Симптомы и признаки передозировки: сообщалось о случаях острой передозировки ламотриджином при приеме доз, в 10-20 раз превышающих максимальные терапевтические дозы, в ряде случаев был зафиксирован летальный исход. Симптомы передозировки: нистагм, атаксия, нарушения сознания, тонико-клонический приступ («grand mal»), кома, расширение комплекса QRS (задержка внутрижелудочковой проводимости). Расширение комплекса QRS до более 100 мсек может быть связано с более выраженным токсическим воздействием лекарственного средства.

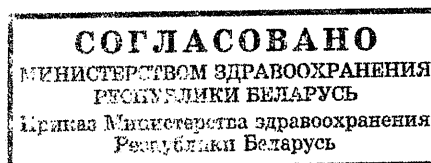
Лечение передозировки: в случае передозировки ламотриджином пациента рекомендуется госпитализировать для проведения соответствующей симптоматической и поддерживающей терапий. Для уменьшения всасывания ламотриджина рекомендуется применение активированного угля. Дальнейшее лечение передозировки проводят в зависимости от клинической ситуации. Опыт применения гемодиализа в качестве лечения передозировки отсутствует. В исследовании у 6 добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина выводилось из организма во время четырехчасового сеанса гемодиализа (см. раздел «Фармакокинетика»).

Меры предосторожности.

Кожная сыпь.

Зарегистрированы сообщения о развитии побочных реакций со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство случаев сыпи имеют легкую степень тяжести и проходят самостоятельно, однако сообщалось о случаях сыпи, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Речь идет о таких кожных реакциях, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз и лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), также известная как синдром гиперчувствительности (HSS) (см. раздел «Нежелательные реакции»).

Известно, что у взрослых пациентов, получавших ламотриджин в рамках клинических исследований в соответствии с действующими рекомендациями по режиму дозирования, частота развития тяжелых случаев кожной сыпи составляла примерно 1 случай на 500 пациентов с



эпилепсией. Примерно половина зарегистрированных случаев была представлена синдромом Стивенса-Джонсона (1 из 1000). В клинических исследованиях у пациентов с биполярным расстройством частота развития тяжелых случаев кожной сыпи составляла примерно 1 случай на 1000 пациентов.

Риск развития тяжелых случаев кожной сыпи у детей повышен по сравнению со взрослыми пациентами. Имеющиеся результаты ряда исследований показывают, что частота развития сыпи, связанной с госпитализацией, у детей с эпилепсией варьирует в интервале от 1 случая на 300 пациентов до 1 случая на 100 пациентов.

У детей первоначальное проявление сыпи может быть ошибочно принято за инфекцию. Врачам необходимо принимать во внимание вероятность развития данной нежелательной реакции в ответ на терапию ламотриджином у детей с симптомами сыпи и лихорадки в течение первых восьми недель от начала приема препарата.

Кроме того, предполагается, что общий риск развития кожной сыпи в значительной степени связан с:

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

Необходимо соблюдать осторожность при назначении ламотриджина пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь, появляющиеся в ответ на прием других противоэпилептических средств. Частота развития сыпи (не классифицированной как серьезная) при назначении ламотриджина таким пациентам была в 3 раза выше, чем при назначении пациентам с неотягощенным анамнезом.

При появлении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу же осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда развитие сыпи однозначно не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза от применения препарата явно превышает риск развития побочных явлений. Если прием ламотриджина привел к развитию синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), возобновлять прием ламотриджина не следует.

Сообщалось, что сыпь может быть одним из проявлений синдрома гиперчувствительности (DRESS). Данный синдром связан с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны кровеносной системы, печени и почек, а также развитие асептического менингита (см. раздел «Нежелательные реакции»). Тяжесть протекания синдрома варьируется в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена иная причина возникновения симптомов, прием ламотриджина следует отменить.

В большинстве случаев асептический менингит характеризовался обратимостью: симптомы прекращались при отмене ламотриджина, однако, в ряде случаев быстро возвращались при возобновлении приема препарата, часто в более тяжелой форме. Пациентам не следует возобновлять терапию ламотриджином после ее прекращения в связи с развитием асептического менингита.

Также были получены сообщения о реакциях фоточувствительности, связанных с применением ламотриджина (см. раздел «Нежелательные реакции»). В некоторых случаях реакция возникала при приеме высоких доз ламотриджина (400 мг или более), при повышении дозы или при увеличении рекомендованных темпов повышения дозы. При подозрении на развитие реакции фоточувствительности, связанной с применением ламотриджина, (например, сильного солнечного ожога), необходимо прекратить терапию препаратом. Если продолжение лечения ламотриджином считается клинически обоснованным, пациенту следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света и искусственного УФ-излучения и использовать защитные средства (например, защитную одежду и солнцезащитный крем).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ).

У пациентов, принимающих ламотриджин, были зарегистрированы случаи развития ГЛГ (см. раздел «Нежелательные реакции»). ГЛГ характеризуется такими клиническими признаками и симптомами, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, повышение сывороточной концентрации ферритина, гипертриглицеридемия, нарушения функции печени и свертывания крови. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения. ГЛГ может представлять угрозу для жизни пациента.

Пациенты должны быть проинформированы о симптомах, сопровождающих развитие ГЛГ, а также о необходимости незамедлительно обратиться к врачу в случае проявления этих симптомов при приеме ламотриджина.

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

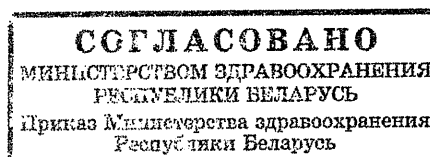
Клиническое ухудшение и суицидальный риск.

Сообщалось, что у пациентов, принимавших противосудорожные лекарственные средства по некоторым показаниям, появлялись суицидальные мысли и поведение. По данным мета-анализа рандомизированных плацебо-контролируемых исследований противосудорожных средств было продемонстрировано незначительное увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и поведения. Механизм возникновения этого риска неизвестен, но имеющиеся данные не исключают возможности увеличения риска в связи с применением ламотриджина.

Пациенты, принимающие ламотриджин, должны постоянно наблюдаться на предмет выявления у них признаков суицидальных мыслей и поведения. В случае появления таких признаков пациентам или лицам, осуществляющим уход за ними, следует обратиться за медицинской помощью.

У пациентов с биполярным расстройством, в зависимости от того, принимают ли они лекарственные средства для лечения биполярного расстройства (в том числе Ламотрин), может наблюдаться ухудшение депрессивных симптомов и/или возникновение суицидальных мыслей или суицидального поведения. Необходимо внимательно наблюдать за пациентами с биполярным расстройством, принимающими ламотриджин, чтобы не пропустить клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) или суицидальные признаки, особенно в начале курса лечения или во время изменения дозы. У некоторых пациентов, например, у пациентов с суицидальным поведением или мыслями в анамнезе, у подростков, а также тех пациентов, которые проявляли склонность к суицидальному поведению до начала лечения, риск развития суицидальных мыслей более высокий, в связи с этим следует тщательно контролировать их поведение во время лечения.

Следует рассмотреть возможность внесения изменений в режим терапии, вплоть до прекращения лечения, у пациентов с признаками клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, возникли внезапно и не являются частью уже существующих симптомов.



Гормональные контрацептивы.Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина.

Применение комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в два раза и снижает его уровень в плазме крови (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Снижение уровня ламотриджина может приводить к потере контроля над приступами. После фазы титрования могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (в 2 раза выше) для достижения максимального терапевтического эффекта. Прекращение приема гормональных контрацептивов может привести к снижению клиренса ламотриджина в два раза. Увеличение концентрации ламотриджина может вызывать развитие дозозависимых побочных реакций. В связи с этим требуется проводить мониторинг состояния пациентов – на предмет возможного появления побочных реакций.

Если женщины, которым не назначены индукторы глюкуронизации ламотриджина, уже принимают гормональные контрацептивы, предусматривающие одну неделю неактивного лечения («безгормональная» неделя), то в период «безгормональной» недели возможно временное постепенное повышение концентрации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»). Подобные изменения уровня ламотриджина могут привести к развитию побочных реакций. Таким образом, в качестве контрацепции первого выбора следует рассматривать контрацептивы, не предусматривающие «безгормональной» недели (например, средства непрерывной гормональной контрацепции или негормональные методы контрацепции).

Лекарственное взаимодействие ламотриджина и других оральных контрацептивов или средств заместительной гормональной терапии не изучено, тем не менее, не исключено аналогичное влияние данных препаратов на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональной контрацепции.

Результаты исследования лекарственного взаимодействия, проведенного у 16 здоровых добровольцев, показали, что при совместном назначении ламотриджина и гормонального контрацептива (комбинации этинилэстрадиола/левоноргестрела) наблюдается умеренное повышение клиренса левоноргестрела и изменение сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников не определено.

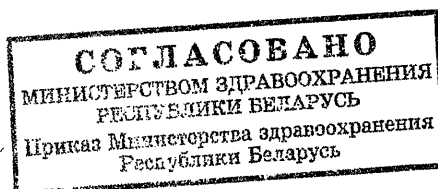
При этом нельзя исключить снижение эффективности контрацепции у пациенток, принимающих гормональные лекарственные средства и ламотриджин. Следует инструктировать пациенток незамедлительно сообщать об изменениях менструального цикла, в т.ч. об обильных кровотечениях при менструации.

Дигидрофолатредуктаза.

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном применении ламотриджина возможно его влияние на метаболизм фолатов (см. раздел «Применение в период беременности или кормления грудью»). Однако при приеме ламотриджина на протяжении 1 года не было выявлено каких-либо существенных изменений – в отношении количества гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке крови и в эритроцитах. При приеме ламотриджина на протяжении 5 лет существенных изменений концентрации фолатов в эритроцитах также не происходило.

Почечная недостаточность.

В исследовании с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности при однократном приеме ламотриджина концентрации препарата в плазме крови значимо не изменялись. Предполагается, однако, что может происходить накопление глюкуронида ламотриджина (метаболита); в связи с этим пациентам с почечной недостаточностью необходимо соблюдать осторожность при приеме ламотриджина.



Пациенты, принимающие другие лекарственные средства, которые содержат ламотриджин.
Лекарственное средство Ламотрин не следует принимать пациентам, которые уже принимают какое-либо другое лекарственное средство, содержащее ламотриджин, без консультации врача.

Нарушения сердечного ритма и проводимости.

В исследованиях *in vitro*, проведенных с использованием концентраций, соответствующих терапевтическим, было показано, что ламотриджин обладает свойством антиаритмических препаратов класса IB. Результаты исследования показали, что у пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными нарушениями сердца (с сердечной недостаточностью, пороком клапана сердца, врожденными заболеваниями сердца, поражениями проводящей системы, желудочковой аритмией, сердечной каналопатией, например, синдромом Бругада, клинически значимой ишемической болезнью сердца или множественными факторами риска развития коронарной болезни сердца), ламотриджин может замедлять желудочковую проводимость, расширяя комплекс QRS, вызывая развитие аритмии, которая может привести к внезапной смерти.

У пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца необходимо тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы применения ламотриджина к возможному риску развития серьезных аритмий и / или смерти. Совместный прием с другими лекарственными препаратами, блокирующими натриевые каналы, может повышать риск развития аритмий.

Бругадоподобные изменения на ЭКГ.

Сообщалось о развитии аритмогенных ST-T аномалий, а также типичных бругадоподобных изменений на ЭКГ у пациентов на фоне применения ламотриджина. В связи с этим перед применением ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада следует тщательно рассмотреть возможность назначения данной терапии.

Вспомогательные вещества.

Лекарственное средство Ламотрин содержит лактозы моногидрат. Пациентам с редкой врожденной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы Лаппа или синдромом мальабсорбции глюкозы-галактозы не следует принимать данное лекарственное средство.

Применение у детей.

Информация о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, а также когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие детей отсутствует.

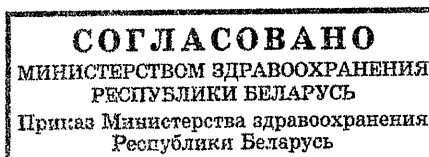
Меры предосторожности, связанные с эпилепсией.

При лечении эпилепсии внезапная отмена ламотриджина, также, как и других противоэпилептических средств, может спровоцировать увеличение частоты приступов. В связи с этим дозу ламотриджина необходимо уменьшать постепенно на протяжении как минимум 2 недель, за исключением тех случаев, когда состояние пациента требует резкой отмены препарата (например, при появлении сыпи).

Согласно опубликованным данным, тяжелые эпилептические приступы (включая эпилептический статус) могут вызвать рабдомиолиз, полиорганную недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом. Аналогичные случаи возможны на фоне лечения ламотриджином.

Также может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в отношении частоты возникновения приступов вместо улучшения состояния. У пациентов, которые подвержены более чем 1 типу приступов, случаи улучшения контроля над одним типом приступов следует сопоставить с возможным ухудшением контроля над другим типом приступов.

Лечение ламотриджином может привести к обострению миоклонических приступов.



Ряд данных свидетельствует о том, что ответ организма на лечение комбинацией ламотриджина и индукторов ферментов менее выражен по сравнению с ответом организма на лечение комбинацией ламотриджина и противоэпилептических средств, которые не индуцируют ферменты. Причина данного явления неизвестна.

При назначении ламотриджина детям с типичными малыми эпилептическими приступами терапевтический эффект может быть достигнут не у всех пациентов.

Меры предосторожности при биполярном расстройстве.

Дети и подростки в возрасте младше 18 лет: прием антидепрессантов связан с повышенным риском появления суицидальных мыслей и суицидального поведения у детей и подростков с большим депрессивным расстройством и другими психическими заболеваниями.

Применение в период беременности или кормления грудью.

Общий риск, связанный с применением противоэпилептических лекарственных средств.

Перед приемом противоэпилептических лекарственных средств женщинам детородного возраста следует проконсультироваться у врача-специалиста. При планировании беременности необходимость приема противоэпилептических средств должна быть пересмотрена. Женщинам, которые больны эпилепсией и уже принимают терапию, следует избегать внезапного прерывания противоэпилептической терапии, поскольку это может вызвать обострение приступов и привести к тяжелым последствиям как для женщины, так и для ребенка. Риск возникновения врожденных пороков, как правило, выше при комбинированной противоэпилептической терапии – в сравнении с монотерапией, поэтому следует, по возможности, использовать монотерапию.

Риск, связанный с применением ламотриджина.

Период беременности.

Исследования, в ходе которых были зарегистрированы исходы беременности у более чем 8700 женщин, принимавших ламотриджин в качестве монотерапии в первом триместре беременности, не выявили существенного повышения риска возникновения пороков развития новорожденного, включая расщелину губы и неба. Исследования, проведенные на животных, продемонстрировали токсическое влияние ламотриджина на внутриутробное развитие плода.

В случае необходимости назначения терапии ламотриджином в период беременности рекомендуется применять наименьшие возможные терапевтические дозы.

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее действие на фермент дигидрофолатредуктазу и поэтому, теоретически, может повысить риск нарушений эмбрионального развития вследствие снижения уровня фолиевой кислоты. В связи с этим следует обращать внимание на необходимость приема фолиевой кислоты при планировании и на ранних сроках беременности.

Физиологические изменения во время беременности могут влиять на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Зарегистрированы случаи снижения уровня ламотриджина в период беременности, что потенциально увеличивало риск потери контроля над приступами эпилепсии. После рождения ребенка уровень ламотриджина в организме матери может быстро увеличиваться, при этом повышается потенциальный риск возникновения дозозависимых побочных реакций. Поэтому уровень ламотриджина в сыворотке крови следует проверять перед, во время беременности и после родов. В случае необходимости дозу ламотриджина следует скорректировать для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке крови на том же уровне, который наблюдался до беременности, при этом следует учитывать реакцию организма на лечение. Дополнительно следует контролировать дозозависимые побочные реакции после рождения ребенка.

Период кормления грудью.

Имеются сообщения о том, что ламотриджин выделяется в грудное молоко, при этом его концентрации могут варьироваться в широких пределах. Уровень ламотриджина у новорожденного может достигать 50 % соответствующего уровня у матери. Поэтому у некоторых детей, которые находятся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови может достигать значений, при которых возможен фармакологический эффект.

В связи с этим следует оценить соотношение пользы от грудного вскармливания и возможного риска возникновения побочных реакций у грудного ребенка. В случае, если мать принимает решение о продолжении грудного вскармливания на фоне приема ламотриджина, необходимо отслеживать возможное возникновение побочных реакций у ребенка, таких как седация, сыпь и малый набор веса.

Фертильность.

Применение ламотриджина в ходе репродуктивных исследований на животных не выявило нарушений фертильности.

Влияние на способность управлять автотранспортом и работать с механизмами.

Пациентам следует проконсультироваться с врачом относительно возможности управления транспортным средством и работы с механизмами на фоне приема ламотриджина, поскольку реакция организма на лечение противосудорожными средствами характеризуется индивидуальными различиями.

Исследований влияния ламотриджина на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводилось. Результаты двух исследований, проведенных у здоровых добровольцев, показали, что влияние ламотриджина на точную зрительно-двигательную координацию, движения глаз, равновесие тела и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. При проведении клинических исследований с ламотриджином сообщалось о случаях развития нежелательных реакций неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. В связи с этим, перед тем, как управлять транспортным средством или работать с механизмами, пациенты должны оценить собственную реакцию на лечение ламотриджином.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и иные формы взаимодействия.

Исследования лекарственного взаимодействия ламотриджина проводились только у взрослых пациентов.

Известно, что фермент уридин-5'-дифосфоглюкуронилтрансфераза (УДФ-ГТ) участвует в метаболизме ламотриджина. Таким образом, лекарственные средства, которые индуцируют или ингибируют реакцию глюкуронизации, оказывают влияние на кажущийся клиренс ламотриджина.

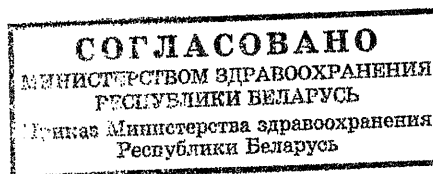
Сильные или умеренные индукторы фермента цитохром P450 3A4 (CYP3A4), являющиеся индукторами УДФ-ГТ, могут также активизировать метаболизм ламотриджина.

Лекарственные средства, оказывающие клинически значимое воздействие на метаболизм ламотриджина, перечислены в таблице 7.

Рекомендации по назначению и дозировке таких лекарственных средств приведены в разделе «Способ применения и дозы».

Таблица 7. Влияние других лекарственных средств на глюкуронизацию ламотриджина.

Лекарственные средства, значительно ингибирующие глюкуронизацию ламотриджина	Лекарственные средства, значительно индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина	Лекарственные средства, которые не оказывают значимого ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина



Вальпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир / ритонавир	Топирамат
	Комбинация этинилэстрадиол/ левоноргестрел**	Зонисамид
	Атазанавир/ритонавир*	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол
		Лакозамид
		Перампанел

* Режим дозирования указан в разделе «Способ применения и дозы».

Достоверные доказательства клинически значимого индуцирующего или ингибирующего действия ламотриджина в отношении ферментов семейства цитохром P450 отсутствуют. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, однако этот эффект носит умеренный характер и не имеет значительных клинических последствий.

** Лекарственное взаимодействие с другими оральными контрацептивами и препаратами для заместительной гормональной терапии не исследовалось, хотя данные лекарственные средства могут аналогичным образом оказывать влияние на фармакокинетические параметры ламотриджина (см. разделы «Способ применения и дозы» и «Меры предосторожности»).

Взаимодействие с противоэпилептическими лекарственными средствами.

Вальпроат ингибирует реакцию глюкуронизации ламотриджина, замедляет его метаболизм и увеличивает период полувыведения приблизительно в два раза. У пациентов, получающих вальпроат совместно с ламотриджином, следует использовать соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противоэпилептические лекарственные средства (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие ферменты семейства цитохром P450, также индуцируют глюкуронизацию ламотриджина и ускоряют его метаболизм. В случае назначения фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или примидона совместно с ламотриджином следует использовать соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

У пациентов, принимавших карбамазепин одновременно с ламотриджином, были зарегистрированы следующие побочные реакции со стороны центральной нервной системы: головокружение, атаксия, диплопия, нечеткость зрения и тошнота. Эти явления обычно исчезали при снижении дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался у взрослых здоровых добровольцев, принимавших ламотриджин совместно с окскарбазепином, однако влияние снижения дозы исследовано не было.

В литературе приводится информация о снижении уровня ламотриджина при его одновременном приеме с окскарбазепином. Однако в проспективном исследовании с участием взрослых здоровых добровольцев при применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе

1200 мг окскарбазепин не оказывал влияния на метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не оказывал влияния на метаболизм окскарбазепина. Таким образом, при совместном приеме окскарбазепина следует использовать режим дозирования дополнительной терапии ламотриджином, аналогичный режиму дозирования, который применяется для ламотриджина без вальпроатов и без индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

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

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

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

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

Применение топирамата не оказывало влияния на концентрацию ламотриджина в плазме крови. Прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15 %.

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

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

В объединенном анализе данных трех плацебо-контролируемых клинических исследований изучали дополнительное применение перампанела у пациентов с парциальными приступами и первичными генерализованными тонико-клоническими приступами. При этом наиболее высокая изученная доза перампанела (12 мг/сутки) приводила к повышению клиренса ламотриджина менее чем на 10 %. Эффект такого порядка не расценивался как клинически значимый.

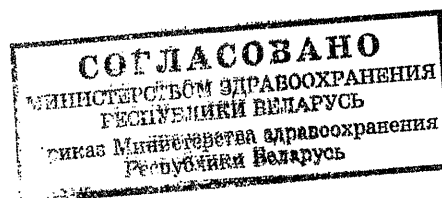
Несмотря на ранее полученные сообщения, касающиеся изменения плазменной концентрации других противосудорожных средств, контролируемые исследования не выявили влияния ламотриджина на концентрацию сопутствующих противосудорожных средств в плазме крови. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не влияет на связывание других противосудорожных средств с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими психотропными веществами.

Фармакокинетические параметры лития при приеме безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) у 20 здоровых добровольцев не изменялись при одновременном назначении ламотриджина в дозе 100 мг/сутки.

Прием многократных доз бупропиона перорально не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 участников исследования и вызывал лишь незначительное увеличение AUC ламотриджина глюкуронида.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24 % и 20 %, соответственно. Эффект такого порядка,



как правило, не является клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Прием многократных доз ламотриджина внутрь (400 мг/сутки) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона при приеме разовой дозы 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев. При этом отмечалось развитие сонливости: у 12 из 14 добровольцев при совместном применении рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина; у 1 из 20 добровольцев при приеме только рисперидона и ни у одного добровольца при приеме только ламотриджина.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством I типа, получавших ламотриджин по установленной схеме (в дозе 100-400 мг/сутки), дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сутки до конечного значения 30 мг/сутки в течение 7-дневного периода, и далее продолжали лечение с приемом препарата 1 раз в сутки на протяжении еще 7 дней. При этом наблюдалось снижение C_{max} и AUC ламотриджина в среднем примерно на 10%. Предполагается, что изменения такого порядка не будут иметь клинического значения.

В экспериментах *in vitro* было показано, что амитриптилин, бупропион, клоназепам, галоперидол или лоразепам при совместной инкубации с ламотриджином оказывали минимальное ингибирующее влияние на образование его первичного метаболита - ламотриджин-2-N-глюкуронида. Результаты этих экспериментов позволяют предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон, вероятно, не оказывают ингибирующего воздействия на метаболизм ламотриджина. Изучение метаболизма буфуралола с участием микросомальных ферментов печени, выделенных у человека, позволили сделать вывод о том, что ламотриджин не снижает клиренс лекарственных средств, метаболизируемых преимущественно изоферментами CYP2D6.

Лекарственное взаимодействие с гормональными контрацептивами.

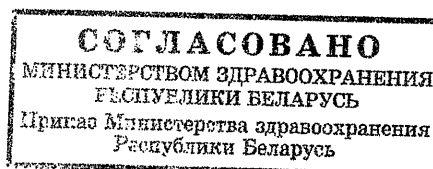
Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

В исследовании с участием 16 добровольцев женского пола отмечено, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела в одной таблетке, вызывал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52 % и 39 %, соответственно. В течение недели, свободной от приема гормональных контрацептивов («безгормональная неделя»), наблюдалось повышение концентрации ламотриджина в сыворотке крови, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце «безгормональной недели», перед приемом следующей дозы контрацептива, была в среднем примерно в 2 раза выше, чем в период совместного приема данных лекарственных средств (см. раздел «Меры предосторожности»).

Применение гормональных контрацептивов не требует коррекции рекомендуемого режима повышения доз ламотриджина, однако в большинстве случаев в начале или при прекращении приема гормональных контрацептивов может потребоваться повышение или снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов.

В исследовании с участием 16 добровольцев женского пола показано, что в фазе равновесных концентраций (доза 300 мг) ламотриджин не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола – первого компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось умеренное повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива - левоноргестрела (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела в среднем на 19 % и 12 %, соответственно. Измерение сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило определенное снижение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин,



хотя измерение сывороточного прогестерона не подтвердило наступления овуляции ни у одной из 16 участниц исследования. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения сывороточного уровня ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено (см. раздел «Меры предосторожности»). Влияние доз ламотриджина, отличных от дозы 300 мг/сутки, не изучалось; исследования с другими гормональными лекарственными средствами не проводились.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами.

В исследовании у 10 добровольцев мужского пола прием рифампицина увеличивал клиренс ламотриджина и снижал период его полувыведения в связи с индукцией печеночных ферментов, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих рифампицин совместно с ламотриджином, необходимо использовать соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев прием комбинации лопинавир/ритонавир уменьшал концентрацию ламотриджина в плазме крови примерно в два раза, вероятно, вследствие индукции процесса глюкуронизации. У пациентов, получающих лопинавир/ритонавир совместно с ламотриджином, необходимо использовать соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев прием комбинации атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг) в течение 9 дней снижал AUC и C_{max} ламотриджина в плазме крови (при однократном приеме в дозе 100 мг) в среднем на 32 % и 6 %, соответственно. У пациентов, получающих атазанавир/ритонавир совместно с ламотриджином, необходимо использовать соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Результаты исследования *in vitro* продемонстрировали, что ламотриджин (в отличие от его метаболита, N(2)-глюкуронида) является ингибитором ОКТ 2 (органических катионных транспортеров 2) в потенциально клинически значимых концентрациях, при этом значение IC_{50} составляет 53,8 мкМ. Совместное применение ламотриджина и лекарственных средств с почечной экскрецией, являющихся субстратами ОКТ 2 (например, метформин, габапентин и варениклин), может приводить к увеличению концентрации данных лекарственных средств в плазме крови.

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

Условия хранения и срок годности.

Срок годности. 3 года.

Условия хранения. Хранить в недоступном для детей месте в оригинальной упаковке при температуре не выше 25 °С.

Условия отпуска.

По рецепту.

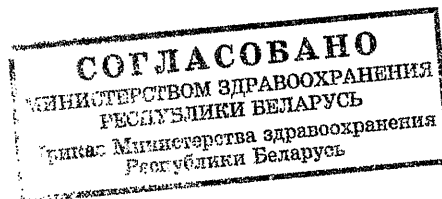
Упаковка.

По 10 таблеток в блистере из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 блистера вместе с инструкцией по медицинскому применению в картонной пачке.

Владелец регистрационного удостоверения.

ООО «Асино Украина»,
бул. В. Гавела, 8, г. Киев, 03124, Украина.

Производитель.



ООО «Фарма Старт»,
бул. В. Гавела, 8, г. Киев, 03124, Украина.

НД РБ
8465 - 2017

Адрес организации, принимающей претензии по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства на территории Республики Беларусь:

Представительство акционерного общества «Acino Pharma AG» (Швейцарская Конфедерация) в Республике Беларусь

пр-т Победителей, 104-20, 220062, г. Минск, Республика Беларусь

тел. + 375 (17) 319-91-41; + 375 (29) 700-65-90; факс + 375 (17) 319-91-40

e-mail: Safety_BY@acino.swiss

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь