

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Ламиктал, 5 мг, таблетки жевательные/диспергируемые.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламотриджин.

Ламиктал, 5 мг, таблетки жевательные/диспергируемые

Каждая таблетка содержит 5 мг ламотриджина

Полный перечень вспомогательных веществ указан в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки жевательные/диспергируемые.

Вытянутые, двояковыпуклые таблетки с гладкой поверхностью, белого или почти белого цвета, с запахом черной смородины. На одной стороне нанесена надпись «GS CL2», на другой стороне – «5». Допускается наличие небольших более темных вкраплений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Ламиктал показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 2 лет и старше.

Эпилепсия

Взрослые и подростки (старше 12 лет)

Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии или в качестве монотерапии.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет

- Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса-Гасто) в составе комбинированной терапии.

После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием препарата Ламиктал продолжен в режиме монотерапии.

- Монотерапия типичных абсансов.

Если рассчитанная доза для ребенка составляет менее 2,5 мг/сутки, то препарат Ламиктал принимать не следует. Не следует принимать неполную часть диспергируемой/жевательной

таблетки.

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые (18 лет и старше)

Предупреждение нарушений настроения (депрессии, мании, гипомании, смешанных эпизодов) у пациентов с биполярным аффективным расстройством.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эпилепсия

Монотерапия эпилепсии

Взрослые и подростки старше 12 лет (Таблица 2)

Начальная доза препарата Ламиктал при монотерапии составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимум на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза препарата Ламиктал 500 мг/сут.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет (Таблица 2)

Начальная доза препарата Ламиктал при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу препарата следует увеличивать максимум на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения дозы. (см. раздел 4.4)

В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и подростки старше 12 лет (Таблица 1)

У пациентов, которые уже получают вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем — по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать

максимум на 25–50 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты (см. раздел 4.5), которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроата), начальная доза препарата Ламиктал 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 следует увеличивать максимум на 100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200–400 мг/сут в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться назначение препарата Ламиктал в дозе 700 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел 4.5), начальная доза препарата Ламиктал составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем — 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимум на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал при лечении эпилепсии у взрослых и подростков старше 12 лет

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг (назначаемая по 25 мг через	25 мг (1 раз в сутки)	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть

		день)		увеличены на 25–50 мг
				каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия без вальпроата	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема)	200–400 мг (в 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламиктал и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

Дети в возрасте от 2 до 12 лет (Таблица 2)

У пациентов, принимающих вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламиктал составляет 0,15 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем —

0,3 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимум на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

У пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты (см. раздел 4.5), индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроата), начальная доза препарата Ламиктал составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем — 1,2 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимум на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 5–15 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел 4.5), начальная доза препарата Ламиктал составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем — 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимум на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Возможно, пациентам в возрасте от 2 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламиктал и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

Для обеспечения надлежащей поддерживающей терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламиктал при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 2 до 12 лет (суточная доза в мг/кг/сут)**

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной

				дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии		0,15 мг/кг (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг (1 раз в сутки)	Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–5 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроата	Этот режим дозирования должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	0,6 мг/кг (в 2 приема)	1,2 мг/кг (в 2 приема)	Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 5–15 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
	Этот режим должен использоваться с препаратами, которые значительно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.

У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.

Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 2,5–5 мг, то можно назначить препарат Ламиктал в дозировке 5 мг через день в течение первых 2 недель.

Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, препарат Ламиктал назначать не следует. Не следует принимать неполную часть диспергируемой/жевательной таблетки.

Необходимо принимать во внимание, что препарат Ламиктал в доступной дозировке 5 мг не обеспечивает точное дозирование ламотриджина в соответствии с рекомендациями в начале терапии у детей с массой тела менее 17 кг.

****** Если рассчитанную суточную дозу ламотриджина невозможно достичь, принимая целое число таблеток, то необходимо принимать дозу, соответствующую ближайшему меньшему количеству целых таблеток.

Общие рекомендации по режиму дозирования при лечении эпилепсии

При отмене сопутствующих ПЭП или добавлении на фоне приема ламотриджина ПЭП или других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина (см. раздел 4.5).

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые в возрасте 18 лет и старше (Таблица 3, 4)

Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения доз (см. раздел 4.4).

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение дозы препарата Ламиктал в течение 6 недель до поддерживающей стабилизирующей дозы (Таблица 3), после чего при наличии показаний можно отменять другие психотропные препараты и/или ПЭП (Таблица 4).

Таблица 3. Рекомендуемый режим повышения дозы препарата Ламиктал для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых (18 лет и старше) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатом.	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная суточная доза 200 мг.
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мг на 6-й неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7-й неделе терапии (в 2 приема в сутки).
в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	200 мг (от 100 мг до 400 мг) (в 1 или 2 приема в сутки).

терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.				
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

* Целевая стабилизирующая доза может изменяться в зависимости от клинического эффекта.

а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатом

Начальная доза препарата Ламиктал у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, такие как вальпроат, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5 неделе. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта.

б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина

Начальная доза препарата Ламиктал у пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и НЕ принимающих вальпроат, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5 неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут (в 2 приема) и назначается начиная с 7-й недели лечения.

в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

Начальная доза препарата Ламиктал составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или в 2 приема) в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 100 мг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг.

После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (Таблица 4).

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза препарата Ламиктал для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП (у пациентов в возрасте 18 лет и старше)

Режим дозирования	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
а) После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроата.	Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая уровня увеличения на 100 мг/нед. То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1 неделе до 200 мг/сут.	Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема.	
б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг
	200 мг	150 мг	100 мг

глюкуронизации ламотриджина.	
в) После отмены других препаратов, не оказывающих значительного ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина.	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется сохранить текущую дозу ламотриджина и проводить подбор дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.	

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

а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатом

После отмены вальпроата целевую стабилизирующую дозу препарата Ламиктал следует удвоить и поддерживать на этом уровне.

б) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенobarбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина

Дозу препарата Ламиктал следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации.

в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих значительного ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

В период отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламиктал, достигнутая в процессе режима повышения дозы.

Коррекция суточной дозы препарата Ламиктал у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов (Таблица 5)

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз препарата Ламиктал после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по оценке взаимодействия препаратов могут быть предложены следующие рекомендации (Таблица 5).

Таблица 5. Коррекция суточных доз препарата Ламиктал у взрослых (18 лет и старше) с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
а) Добавление ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроата) в зависимости от исходной дозы ламотриджина.	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сут.	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сут.	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сут.	
б) Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не получающих вальпроат, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг

в) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.	

Отмена терапии препаратом Ламиктал у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Во время проведения клинических исследований резкая отмена препарата Ламиктал не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных реакций по сравнению с плацебо.

Таким образом, пациентам можно отменять препарат Ламиктал без постепенного снижения его дозы.

Общие рекомендации по дозированию препарата Ламиктал у особых групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Применение препарата Ламиктал пациентами, **уже получающими гормональные контрацептивы**

Несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, отсутствует необходимость в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы препарата Ламиктал в связи с приемом только гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли препарат Ламиктал к вальпроату (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина), или индукторам глюкуронизации ламотриджина, или препарат Ламиктал применяется в отсутствие вальпроата, или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1 для применения при эпилепсии и Таблицу 3 для применения при биполярном аффективном расстройстве).

б) **Применение гормональных контрацептивов** пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал и НЕ получающими индукторы глюкуронизации

ламотриджина

В большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50–100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать данные значения, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы препарата Ламиктал.

в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламиктал и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина

В большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламиктал, но не более чем на 50 %. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата Ламиктал на 50–100 мг каждую неделю (скорость снижения не должна превышать 25 % от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель, если клиническое состояние пациента не требует иного.

Применение атазанавира/ритонавира

Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром/ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови снижалась (см. раздел 4.5), коррекции режима дозирования препарата Ламиктал при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламиктал должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатом (ингибиторами глюкуронизации ламотриджина) либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, или ламотриджин применяется в отсутствие вальпроата или индукторов глюкуронизации ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы препарата Ламиктал и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира — понизить.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Не требуется проводить коррекцию режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у взрослых лиц в возрасте до 65 лет.

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью препарат Ламиктал следует назначать с осторожностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы препарата Ламиктал следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для

пациентов, принимающих ПЭП. Для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

Пациенты с нарушением функции печени

Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы обычно следует уменьшить приблизительно на 50 % у пациентов с умеренной (стадия В по шкале Чайлд-Пью) и на 75 % у пациентов с тяжелой (стадия С по шкале Чайлд-Пью) степенью нарушения функции печени соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

Дети

Эпилепсия

Данные по безопасности и эффективности ламотриджина в качестве комбинированной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет ограничены. Применение ламотриджина в виде монотерапии у детей младше 2 лет или в качестве дополнительной терапии у детей младше 1 месяца не изучено. Данные о применении у детей в возрасте младше 1 месяца отсутствуют. Поэтому препарат Ламиктал не рекомендуется принимать детям младше 2 лет. Тем не менее в случае клинической необходимости может быть принято решение о назначении препарата.

Биполярное аффективное расстройство

Препарат Ламиктал не показан для лечения биполярного аффективного расстройства у детей и подростков младше 18 лет.

Безопасность и эффективность применения ламотриджина при биполярном аффективном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались. Таким образом, рекомендации по дозированию не могут быть предложены.

Способ применения

Для приема внутрь.

Препарат Ламиктал, таблетки жевательные/диспергируемые, можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (по крайней мере в таком, чтобы таблетка была покрыта целиком) или проглатывать целиком с небольшим количеством воды. Не следует принимать неполную часть диспергируемой/жевательной таблетки.

Если рассчитанную дозу ламотриджина (например, для применения у детей при эпилепсии или у пациентов с нарушением функции печени) невозможно разделить на целое число таблеток, необходимо принимать дозу, соответствующую ближайшему меньшему количеству целых таблеток.

Возобновление применения препарата

При возобновлении лечения лечащий врач должен оценить необходимость повышения дозы препарата Ламиктал до поддерживающей пациентам, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и отклонение от рекомендуемого режима повышения дозы сопровождаются риском развития тяжелой формы сыпи (см. раздел 4.4).

Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу препарата до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел 5.2), то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ламотридину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожные нежелательные реакции

Имеются сообщения о нежелательных кожных реакциях, которые возникали обычно в течение первых 8 недель после начала лечения ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о тяжелых кожных реакциях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Данные реакции включали такие потенциально опасные для жизни поражения кожи, как синдром Стивенса-Джонсона (SJS) и токсический эпидермальный некролиз (TEN), а также лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), известную как синдром гиперчувствительности (HSS) (см. раздел 4.8).

Тяжелые кожные высыпания у взрослых пациентов, включенных в исследование и принимавших ламотриджин в соответствии с существующими рекомендациями, развивались с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000).

По данным клинических исследований, у пациентов с биполярным аффективным расстройством частота тяжелых кожных высыпаний составляет приблизительно 1 на 1 000 пациентов.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

По имеющимся данным, полученным из ряда исследований, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей с эпилепсией составляла от 1 на 300 до 1 на 100 детей. У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в течение первых 8 недель лечения.

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

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина (см. раздел 4.2);
- сопутствующим применением вальпроата (см. раздел 4.2).

Осторожность также необходима при лечении пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других ПЭП, поскольку развитие незначительной сыпи у пациентов с таким анамнезом наблюдалось в 3 раза чаще при применении ламотриджина, чем у пациентов, не отягощенных таким анамнезом. Все пациенты (взрослые и дети), у которых появилась сыпь, должны быть сразу осмотрены врачом, прием препарата Ламиктал должен быть немедленно прекращен, за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с лечением ламотриджином. Не рекомендуется возобновлять прием препарата Ламиктал, если ранее он был отменен в связи с развитием сыпи, кроме случаев, когда ожидаемая польза очевидно превышает риск. **В случае развития у пациента SJS, TEN или DRESS-синдрома при применении ламотриджина, лечение ламотриджином никогда не следует возобновлять.** Сообщалось, что сыпь может являться частью лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), так же известной как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови, печени и почек и асептический менингит (см. раздел 4.8). Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах, и в редких случаях он может приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови (ДВС-синдром) и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться, даже если отсутствуют явные признаки сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом и, если не будет установлена другая причина симптомов, препарат Ламиктал должен быть отменен.

Асептический менингит

Асептический менингит в большинстве случаев был обратим при отмене препарата, но в ряде случаев возобновлялся при повторном назначении ламотриджина. Повторное применение препарата приводило к быстрому возвращению симптомов, которые часто наблюдались в более

тяжелой форме. Препарат Ламиктал не следует повторно назначать пациентам, у которых причиной для прекращения лечения было развитие асептического менингита, связанного с применением ламотриджина.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

У пациентов, принимающих ламотриджин, были зарегистрированы случаи развития ГЛГ (см. раздел 4.8). ГЛГ представляет собой синдром патологической активации иммунной системы, который может представлять угрозу для жизни. ГЛГ характеризуется такими клиническими проявлениями, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, повышение концентрации ферритина, гипертриглицеридемия, нарушения функции печени и свертывания крови. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения.

Необходимо немедленно обследовать пациентов, у которых развиваются указанные симптомы, чтобы исключить диагноз ГЛГ. Следует прекратить лечение ламотриджином, если другая причина развития симптомов не может быть установлена.

Усиление клинических проявлений и суицидальный риск

Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП показал незначительное увеличение риска появления суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышения риска при применении ламотриджина.

Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением с целью выявления признаков суицидальных мыслей и поведения, должно быть предусмотрено соответствующее лечение. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении суицидальных мыслей и суицидального поведения.

У пациентов с биполярным аффективным расстройством могут усугубиться симптомы депрессии и/или проявиться признаки суицидальных мыслей/поведения вне зависимости от применения лекарственных препаратов для лечения биполярного аффективного расстройства, включая Ламиктал. Поэтому за пациентами, принимающими Ламиктал для лечения биполярного аффективного расстройства, следует тщательно наблюдать с целью выявления усиления клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и суицидальных мыслей/поведения, особенно в начале курса лечения или во время изменения дозы. У некоторых пациентов, например, имеющих в анамнезе суицидальное поведение или мысли, взрослых пациентов молодого возраста и пациентов с выраженным суицидальным мышлением

до начала лечения, риск появления суицидальных мыслей или попыток суицида может быть более высоким, и за ними необходимо тщательно наблюдать во время лечения.

Следует рассмотреть возможность изменения режима лечения, включая возможность прекращения применения препарата, у пациентов с усилением клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидального мышления/поведения, особенно если эти симптомы носят тяжелый характер, внезапно появились или не являлись частью симптомов, присутствовавших у пациента ранее.

Почечная недостаточность

В исследованиях с однократным применением ламотриджина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не выявлено значительного изменения уровня ламотриджина в плазме крови. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Бругадоподобные изменения на ЭКГ

Очень редко наблюдалось развитие бругадоподобных изменений на ЭКГ, однако причинно-следственная связь не установлена. Поэтому перед применением ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада следует тщательно рассмотреть возможность такого лечения (см. раздел 5.1).

Нарушение сердечного ритма и проводимости

Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин обладает противоаритмической активностью класса IB при применении в терапевтически значимых концентрациях. Согласно данным *in vitro* ламотриджин потенциально может замедлять желудочковую проводимость (расширяя комплекс QRS) и вызывать проаритмию у пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца. Следовательно, ожидаемая или наблюдаемая польза при приеме ламотриджина должна превышать потенциальный риск серьезных или фатальных осложнений со стороны сердца. Одновременный прием других блокаторов натриевых каналов может увеличить риск возникновения проаритмии (см. раздел 5.1).

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Применение комбинированного препарата этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению концентрации ламотриджина (см. раздел 4.5). Снижение концентрации ламотриджина связано

с потерей контроля над припадками. После титрации дозы для достижения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев необходимо повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При прекращении приема гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться вдвое. Увеличение концентрации ламотриджина может сопровождаться развитием нежелательных реакций, зависящих от дозы. Следует наблюдать пациентов с целью выявления таких реакций.

У женщин, не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы по схеме, предусматривающей неделю, свободную от приема препарата (т.е. недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Такие изменения концентрации ламотриджина могут быть связаны с развитием нежелательных реакций. Поэтому в качестве препаратов первого выбора следует рассмотреть возможность приема противозачаточных средств, которые не включают неделю без применения контрацептива (например, непрерывные гормональные контрацептивы или негормональные методы).

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

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

В исследовании по оценке взаимодействия с участием 16 здоровых добровольцев показано, что совместное применение ламотриджина и гормонального контрацептива (комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации гормонов (ФСГ и ЛГ) в плазме крови. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых пациентов, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Поэтому такие пациенты должны быть предупреждены о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях менструального цикла, например, о межменструальных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин оказывает незначительное ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты, поэтому существует вероятность влияния на метаболизм фолатов при длительной терапии. Однако ламотриджин не вызывал существенные изменения уровня гемоглобина, среднего объема эритроцитов, уровня фолатов в эритроцитах или плазме крови при длительности применения до 1 года и не снижал уровень фолатов в эритроцитах при

длительности применения до 5 лет.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

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

Меры предосторожности при эпилепсии

Резкая отмена препарата Ламиктал, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу препарата Ламиктал следует снижать постепенно в течение 2 недель. В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, мультиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотриджином.

Вместо уменьшения может наблюдаться клинически значимое увеличение частоты развития припадков. У пациентов, страдающих более чем одним типом припадков, наблюдающуюся пользу в виде контроля одного типа припадков следует соотносить с любым отмеченным ухудшением припадков другого типа.

При применении ламотриджина могут усиливаться миоклонические припадки.

Существующие данные позволяют предположить, что ответ на лечение ламотриджином в комбинации с индукторами ферментов менее выражен, чем при комбинации с ПЭП, не индуцирующими ферменты печени. Причина этого явления остается неясной.

У детей, принимающих ламотриджин для лечения типичных абсансов, эффективность препарата может сохраняться не у всех пациентов.

Дети

Развитие детей

Данные о влиянии ламотриджина на рост, половое и когнитивное созревание, эмоциональное и поведенческое развитие детей отсутствуют.

Кожная сыпь

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых (см. подраздел «Кожные нежелательные реакции»).

Эпилепсия

У детей, принимающих ламотриджин для лечения типичных абсансов, эффективность препарата может сохраняться не у всех пациентов.

Биполярное аффективное расстройство

Лечение антидепрессантами сопровождается увеличением риска развития суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с депрессивным расстройством тяжелой степени и другими психическими нарушениями.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Уридин-5'-дифосфо(УДФ)-глюкуронил-трансферазы (УГТ) считаются ферментами, которые отвечают за метаболизм ламотриджина. Поэтому лекарственные препараты, которые являются индукторами или ингибиторами глюкуронирования, могут влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), которые также, как известно, являются индукторами УГТ, могут усиливать метаболизм ламотриджина. Отсутствуют доказательства того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование изоферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно, и маловероятно, что он имеет клинически значимые последствия.

Лекарственные препараты, которые, как было продемонстрировано, оказывают клинически значимое влияние на концентрацию ламотриджина, перечислены в таблице 6. Кроме того, в этой таблице перечислены лекарственные препараты, которые, как было показано, оказывают незначительное влияние на концентрацию ламотриджина или не оказывают его вообще. Обычно не следует ожидать, что совместное применение таких лекарственных препаратов приведет к каким-либо клиническим последствиям. Однако следует уделить внимание пациентам с эпилепсией, особенно чувствительной к колебаниям концентрации ламотриджина.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

Препараты, увеличивающие концентрацию ламотриджина	Препараты, уменьшающие концентрацию ламотриджина	Препараты, оказывающие незначительное влияние или не оказывающие влияние на концентрацию ламотриджина
Вальпроат	Атазанавир/ритонавир, карбамазепин, лопинавир/ритонавир, примидон, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел.	Арипипразол, бупропион, габапентин, зонисамид, лакосамид, леветирацетам, препараты лития, окскарбазепин, оланзапин, парацетамол, перампанел, прегабалин, топирамат, фелбамат.

Указания по дозированию препарата см. в разделе 4.2; для женщин, принимающих гормональные контрацептивы, также см. подраздел «Гормональные контрацептивы» в разделе 4.4.

Взаимодействие с ПЭП

Вальпроат, который ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза.

Определенные ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют изоферменты цитохрома P450, также индуцируют УГТ и, таким образом, ускоряют метаболизм ламотриджина. Сообщалось о развитии нежелательных реакций со стороны центральной нервной системы, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти нежелательные реакции обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании по оценке применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но результат снижения доз не изучался.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев при применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина.

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 значимому изменению фармакокинетики ламотриджина.

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

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались путем оценки плазменных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти 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 равновесную концентрацию ламотриджина в плазме крови. Фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином отсутствуют.

Применение топирамата не приводило к изменению концентрации 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/сут) с ламотриджином (150–500 мг/сут) 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 припадками.

В объединенном анализе данных трех плацебо-контролируемых клинических исследований, в которых изучали применение перампанела в качестве комбинированной терапии у пациентов с парциальными припадками и первичными генерализованными тонико-клоническими припадками, наиболее высокая изученная доза перампанела (12 мг/сутки) приводила к повышению клиренса ламотриджина менее чем на 10 %.

Несмотря на то, что ранее сообщалось об изменении концентрации в плазме крови других ПЭП, контролируемые исследования не показали, что ламотриджин влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих ПЭП. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из участков связывания с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими психотропными препаратами

Фармакокинетика лития при приеме безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) у 20 здоровых добровольцев не изменялась при совместном применении ламотриджина в дозе 100 мг/сут.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 участников и вызывал только незначительное увеличение AUC (площадь под фармакокинетической кривой «концентрация — время») 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. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Многократный прием ламотриджина внутрь (400 мг/сут) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев.

При этом отмечалась сонливость:

- у 12 из 14 добровольцев при совместном применении рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина;
- у 1 из 20 добровольцев при приеме только рисперидона;
- ни у одного добровольца при приеме только ламотриджина.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (не менее 100 мг/сут), дозы

арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжали лечение с приемом препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10 % $C_{\max}$ и AUC ламотриджина.

В экспериментах по ингибированию ферментов *in vitro* было показано, что при совместной инкубации амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам оказывали минимальное влияние на образование основного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Данные по изучению метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволили сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований *in vitro* также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев отмечено, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела в одной таблетке, вызывал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ ламотриджина в среднем на 52 % и 39 % соответственно. В течение недели, свободной от приема активного препарата (т.е. при недельном перерыве в приеме контрацептива), наблюдалось постепенное повышение концентрации ламотриджина в плазме крови, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце недели без приема контрацептива перед введением следующей дозы, была в среднем примерно в 2 раза выше, чем в период совместного приема.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев показано, что в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола — компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось умеренное повышение клиренса 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 концентрации фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола в плазме во время данного исследования выявило некоторое уменьшение подавления гормональной активности яичников у части женщин, хотя измерение концентрации прогестерона в плазме ни у одной из 16 женщин не выявило гормонального подтверждения овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса

левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/сут) не изучалось, и исследования с другими гормональными препаратами не проводились.

Взаимодействие с другими препаратами

В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев выявлено, что рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. Пациентам, одновременно принимающим рифампицин, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

В исследовании с участием здоровых добровольцев при применении лопинавира и ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50 % концентрации ламотриджина в плазме крови, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. Пациентам, одновременно принимающим лопинавир и ритонавир, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев прием атазанавира и/или ритонавира (300 мг/100 мг) приводил к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина в плазме крови (в разовой дозе 100 мг) в среднем на 32 % и 6 % соответственно.

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

Результаты исследований *in vitro* по оценке влияния ламотриджина на катионные переносчики органических субстратов показали, что именно ламотриджин, а не его метаболит 2(N)-глюкуронид, является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов со значением IC_{50} , равным 53,8 мкМ.

Влияние на лабораторные показатели

Ламотриджин, как сообщалось, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, что может привести к ложноположительным результатам, в частности при выявлении фенциклидина. Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Риск, связанный с ПЭП в целом

Женщинам, способным к деторождению, необходимо проконсультироваться со специалистами.

В случае если женщина планирует беременность, противоэпилептическая терапия должна быть пересмотрена. Женщинам, которым проводится лечение эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения противоэпилептической терапии, так как это может привести к возобновлению припадков, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. Терапия несколькими ПЭП может быть связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в зависимости от применяемых ПЭП, поэтому по возможности следует применять монотерапию.

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Большое количество данных по беременным женщинам (более 8 700 женщин), получавших монотерапию препаратом Ламиктал в первом триместре беременности, не подтверждают общего увеличения риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, включая расщелины верхней губы и неба. В исследованиях на животных выявлено токсическое влияние на внутриутробное развитие.

Если терапия препаратом Ламиктал считается необходимой во время беременности, рекомендуется применять минимально возможную терапевтическую дозу.

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому теоретически может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровня фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты во время планирования беременности и на ранних стадиях беременности.

Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Зарегистрированы сообщения о снижении концентрации ламотриджина в плазме крови во время беременности с возможным риском потери контроля припадков. После родов концентрация ламотриджина может быстро увеличиваться с риском развития нежелательных реакций, зависящих от дозы. Поэтому концентрацию ламотриджина в плазме крови следует контролировать перед, во время и после беременности, а также сразу после родов. При необходимости следует провести коррекцию дозы для поддержания концентрации ламотриджина в плазме крови на том же уровне, что и до

беременности, или подобрать дозу в зависимости от клинического ответа. Кроме того, после родов следует контролировать нежелательные реакции, связанные с дозой.

Лактация

Сообщалось, что ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общая концентрация ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от концентрации ламотриджина, которая определяется у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, концентрация ламотриджина в плазме крови может достигать уровня, при котором проявляются фармакологические эффекты. В ограниченной группе детей грудного возраста, подвергавшихся воздействию препарата, нежелательные реакции не зарегистрированы.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и потенциальный риск развития нежелательных реакций у ребенка.

Если женщина, принимающая препарат Ламиктал, решает продолжить кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторить появление каких-либо нежелательных реакций.

Фертильность

Исследования на животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Так как эффект всех противоэпилептических средств характеризуется индивидуальной вариабельностью, то пациенты, принимающие препарат Ламиктал для лечения эпилепсии, должны проконсультироваться с лечащим врачом о специфических сложностях при вождении автомобиля.

Исследования по оценке влияния препарата на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не проводились. В двух исследованиях с участием здоровых добровольцев показано, что влияние ламотриджина на точную зрительно-моторную координацию, движение глаз, качание тела, а также субъективное седативное действие препарата не отличалось от плацебо. В клинических исследованиях ламотриджина зарегистрированы сообщения о нежелательных реакциях неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому перед управлением транспортными средствами и при работе с механизмами, пациенты должны оценить свое состояние на фоне применения ламотриджина.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Информация о нежелательных реакциях, связанных с применением препарата по поводу эпилепсии и биполярного аффективного расстройства, основана на доступных данных контролируемых клинических исследований и пострегистрационном опыте применения препарата. Категории частоты сформированы на основании результатов контролируемых клинических исследований (монотерапия эпилепсии (отмечена [†]) и биполярное аффективное расстройство (отмечено [§])). Если категории частоты отличаются в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного аффективного расстройства, указан более редкий вариант частоты. В случае отсутствия данных контролируемых клинических исследований категории частоты были сформированы на основании пострегистрационного применения препарата.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$), *неизвестно* (не может быть оценена на основании доступных данных).

Частота встречаемости нежелательных реакций

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко:	гематологические нарушения ¹ , включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз, гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.
Неизвестно:	лимфаденопатия ¹ .

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко:	лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром) или синдром гиперчувствительности ² (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения, нарушения со стороны печени и почек), гипогаммаглобулинемия.
--------------	---

Психические нарушения

Часто:	агрессия, раздражительность.
Очень редко:	спутанность сознания, галлюцинации, тики.
Неизвестно:	ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто:	головная боль [§] .
Часто:	сонливость ^{†§} , головокружение ^{†§} , тремор [†] , бессонница [†] , ажитация [§] .

Нечасто: атаксия[†].
Редко: нистагм[†], асептический менингит.
Очень редко: нарушение равновесия, двигательные расстройства, ухудшение течения болезни Паркинсона³, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз[†], повышение частоты припадков.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия[†], нечеткое зрение[†].
Редко: конъюнктивит.

Желудочно-кишечные нарушения

Часто: тошнота[†], рвота[†], диарея[†], сухость во рту[§].

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень редко: печеночная недостаточность, нарушение функции печени⁴, повышение показателей функциональных проб печени.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь^{5†§}.
Нечасто: алоpecia.
Редко: мультиформная эритема^{†§}, синдром Стивенса-Джонсона^{†§}.
Очень редко: токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани

Часто: артралгия[§].
Очень редко: волчаночно-подобные реакции.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость[†], боль[§], боль в спине[§].

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: тубулоинтерстициальный нефрит⁶.

Описание отдельных нежелательных реакций

¹ Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связанными и не связанными с DRESS-синдромом / синдромом гиперчувствительности (см. Нарушения со стороны иммунной системы).

² Также получены сообщения о случаях сыпи, развивающейся в рамках синдрома гиперчувствительности, который характеризуется широким спектром клинической тяжести и в редких случаях может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться даже при отсутствии выраженной сыпи. При наличии таких признаков и симптомов пациента следует немедленно обследовать и прекратить применение препарата Ламиктал, если невозможно установить альтернативную этиологию.

³ Данные реакции перечислены на основании других источников клинической практики. Получены сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у

пациентов с болезнью Паркинсона, а также зарегистрированы отдельные сообщения об экстрапирамидных расстройствах и хореоатетозе у пациентов, не имеющих данного фонового заболевания.

⁴ Нарушение функции печени обычно развивается в связи с реакциями гиперчувствительности, но были получены отдельные сообщения о случаях без явных признаков гиперчувствительности.

⁵ В клинических исследованиях с участием взрослых кожная сыпь встречалась у 8–12 % пациентов, получавших ламотриджин, и у 5–6 % пациентов, получавших плацебо. Кожная сыпь приводила к отмене ламотриджина у 2 % пациентов. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, как правило, появляется в течение 8 недель после начала лечения и разрешается после прекращения применения препарата Ламиктал.

Зарегистрированы серьезные случаи сыпи, потенциально представляющей угрозу для жизни, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Несмотря на то, что в большинстве случаев реакции разрешались после отмены ламотриджина, у некоторых пациентов остались необратимые шрамы, и в редких случаях реакции приводили к летальному исходу.

Общий риск появления сыпи тесно связан со следующими факторами:

- высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендуемой схемы повышения дозы препарата;
- сопутствующее применение вальпроата.

Также получены сообщения о сыпи, развивающейся в рамках лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), так же известной как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными симптомами (см. Нарушения со стороны иммунной системы).

⁶ Тубулоинтерстициальный нефрит может возникнуть в сочетании с увеитом.

Получены сообщения о снижении минеральной плотности костной ткани: остеопении, остеопорозе и переломах при длительной терапии пациентов ламотриджином. Механизм влияния ламотриджина на костный метаболизм неизвестен.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза–риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Тел.: +7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова, д. 13

Тел.: +7 7172 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, д. 2а

Тел.: +375 17 242-00-29

Факс: +375 17-242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы

Сообщалось приеме доз ламотриджина, превышающих максимальные терапевтические в 10–20 раз, включая случаи летального исхода. Передозировка проявилась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, припадки эпилепсии и кому. При передозировке у пациентов также наблюдалось расширение комплекса QRS (задержка внутрижелудочковой проводимости).

Расширение комплекса QRS длительностью более 100 мсек может быть связана с более выраженной токсичностью.

Лечение

В случае передозировки пациента необходимо госпитализировать и провести соответствующую поддерживающую терапию. По показаниям следует провести лечение, направленное на уменьшение всасывания (активированный уголь). Дальнейшее ведение пациента должно осуществляться согласно клиническим показаниям. Опыт применения гемодиализа при лечении передозировки отсутствует. У шести добровольцев с почечной недостаточностью 20 % ламотриджина было выведено из организма во время 4-часового сеанса гемодиализа.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические препараты; прочие противоэпилептические препараты.

Код АТХ: N03AX09.

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, при этом действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и характеризуется эффектом самопотенцирования. Ламотриджин подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата (нейромедиатор, играющий ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Предполагается, что эти эффекты вносят вклад в противосудорожные свойства ламотриджина.

В то же время механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает терапевтическое действие при биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.

Фармакодинамические эффекты

Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин обладает противоаритмической активностью класса IB при применении в терапевтически значимых концентрациях. Данный препарат ингибирует быстрые потенциал-зависимые натриевые каналы в миокарде человека, что согласуется с действием других противоаритмических средств класса IB.

При детальном изучении интервала QT у здоровых добровольцев ламотриджин, применяемый в терапевтических дозах, не замедлял желудочковую проводимость (не расширял комплекс QRS). Тем не менее, у пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца ламотриджин потенциально может замедлить желудочковую проводимость (расширить комплекс QRS) и вызвать проаритмию.

В исследованиях по оценке влияния препарата на центральную нервную систему результаты, полученные у здоровых добровольцев, принимавших ламотриджин в дозе 240 мг, не отличались от результатов в группе плацебо. В то же время после приема 1000 мг фенитоина и 10 мг диазепама по отдельности наблюдалось значительное ухудшение точной зрительно-моторной координации и движения глаз, увеличение качания тела и проявление субъективного седативного действия.

В другом исследовании однократный прием внутрь карбамазепина в дозе 600 мг значительно ухудшал точную зрительно-моторную координацию и движения глаз, вместе с тем увеличивал

качение тела и частоту сердечных сокращений, в то время как после приема 150 мг и 300 мг ламотриджина результаты не отличались от применения плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность при синдроме Леннокса-Гасто

Отсутствуют данные о проведении монотерапии при припадках, связанных с синдромом Леннокса-Гасто.

Клиническая эффективность в отношении предупреждения расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Эффективность ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа оценивалась в двух исследованиях.

Исследование SCAB2003 представляло собой многоцентровое двойное слепое рандомизированное двойное маскированное исследование, контролируемое при помощи плацебо и препарата лития, по оценке применения фиксированных доз для долгосрочного предупреждения рецидивов депрессии и повторного развития симптомов депрессивного эпизода и/или мании у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, которые ранее или в момент исследования испытывали депрессивный эпизод. После стабилизации с помощью монотерапии или комбинированной терапии ламотриджином пациентов рандомизировали в одну из пяти групп лечения: ламотриджином (50, 200, 400 мг/сут), препаратом лития (уровень в сыворотке крови от 0,8 до 1,1 ммоль/л) или плацебо с максимальной продолжительностью лечения 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой являлось «время до вмешательства по поводу расстройства настроения (TIME)», где под вмешательствами подразумевали применение дополнительной фармакотерапии или электросудорожной терапии (ЕСТ). Дизайн исследования SCAB2006 сходен с дизайном исследования SCAB2003, но отличался от исследования SCAB2003 оценкой изменяемой дозы ламотриджина (от 100 до 400 мг/сут), а также включением пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, у которых недавно или в момент исследования наблюдался эпизод мании. Результаты представлены в Таблице 7.

Таблица 7. Обобщенные результаты исследований по изучению эффективности ламотриджина в отношении предупреждения расстройств настроения у пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа

«Доля» пациентов без признаков заболевания к 76 неделе						
	Исследование SCAB2003 Биполярное аффективное расстройство I типа			Исследование SCAB2006 Биполярное аффективное расстройство I типа		
Критерий включения	Депрессивный эпизод			Маниакальный эпизод		
	Ламотрид жин	Препарат лития	Плацебо	Ламотрид жин	Препарат лития	Плацебо

Без вмешательства	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Значение p , логарифмический ранговый критерий	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Без признаков депрессии	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Значение p , логарифмический ранговый критерий	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Без признаков мании	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Значение p , логарифмический ранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

В результате дополнительного анализа времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода в группе пациентов, принимающих ламотриджин, время до возникновения эпизода депрессии было значительно больше, чем в группе пациентов, принимающих плацебо. Различия в группах лечения по отношению ко времени возникновения эпизода мании/гипомании или смешанного эпизода являлись статистически незначимыми.

Эффективность ламотриджина в комбинации с препаратами, стабилизирующими настроение, недостаточно изучена.

Применение у детей (в возрасте 10–12 лет) и у подростков (в возрасте 13–17 лет)

Проведено многоцентровое, плацебо-контролируемое, двойное слепое, рандомизированное исследование с отменой препарата в параллельных группах, в котором оценивали эффективность и безопасность лекарственной формы ламотриджина с немедленным высвобождением в качестве вспомогательной поддерживающей терапии для задержки наступления эпизодов расстройств настроения у детей и подростков (в возрасте 10–17 лет) мужского и женского пола с диагнозом биполярного аффективного расстройства I типа, которые достигли стадии ремиссии или улучшения состояния после эпизода биполярного аффективного расстройства на фоне лечения ламотриджином в комбинации с нейролептиком или другими препаратами, стабилизирующими настроение. По результатам анализа первичной эффективности (время до развития эпизода биполярного аффективного расстройства – ТОВЕ) статистическая значимость не была достигнута ($p = 0,0717$), таким образом, эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты анализа безопасности выявили увеличение количества сообщений о суицидальном поведении у пациентов, получавших лечение ламотриджином: 5 % (4 пациента) в группе ламотриджина по сравнению с 0 в группе плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность у детей в возрасте от 1 до 24 месяцев

Эффективность и безопасность комбинированной терапии парциальных припадков у пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев оценивали в небольшом двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании с прекращением применения изучаемого препарата. Лечение было начато у 177 пациентов с использованием режима титрования дозы аналогичного режиму для детей в возрасте от 2 до 12 лет. Уровни ламотриджина в сыворотке крови определяли в конце 2-й недели титрования, в дальнейшем дозу либо снижали, либо не повышали, если концентрация превышала значение 0,41 мкг/мл, что соответствовало ожидаемому уровню концентрации для взрослых в данной временной точке. Для некоторых пациентов к концу 2-й недели потребовалось снижение дозы до 90 %. 38 пациентов, ответивших на лечение (уменьшение частоты приступов более чем на 40 %), были рандомизированы в группу плацебо или продолжения лечения ламотриджином. Доля лиц, у которых лечение оказалось неэффективным, составила 84 % (16 из 19 человек) в группе плацебо и 58 % (11 из 19 человек) в группе ламотриджина. Различия не являлись статистически значимыми: 26,3 %, доверительный интервал (ДИ) 95 % 2,6–50,2 %, $p = 0,07$.

В общей сложности 256 пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев получали лечение ламотриджином в диапазоне доз от 1 до 15 мг/кг/сут на протяжении до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет являлся таким же, как и у детей старшего возраста, за исключением того, что клинически значимое усиление припадков (≥ 50 %) регистрировалось чаще у детей в возрасте до 2 лет (26 %) по сравнению с детьми старшего возраста (14 %).

Изучение влияния ламотриджина на сердечную проводимость

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оценивали эффект многократного применения ламотриджина (в дозах до 400 мг/сутки) на сердечную проводимость, определяемую при помощи ЭКГ в 12 отведениях. Отсутствовало клинически значимое влияние ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, практически не подвергаясь метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после приема ламотриджина внутрь. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень всасывания остается неизменной. Наблюдаются значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако с редкими колебаниями концентраций у каждого отдельного человека.

Распределение

Связывание с белками плазмы крови составляет приблизительно 55 %. Очень маловероятно, что высвобождение препарата из белков плазмы крови может приводить к развитию токсического эффекта.

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

Биотрансформация

Установлено, что уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (УДФ-глюкуронилтрансферазы) участвуют в метаболизме ламотриджина. Ламотриджин незначительно увеличивает собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако отсутствуют данные, подтверждающие, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов (ПЭП), и предполагается, что взаимодействие между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися ферментами системы цитохрома P450, маловероятно.

Элиминация

Кажущийся плазменный клиренс у здоровых людей составляет приблизительно 30 мл/мин. Клиренс ламотриджина, главным образом, является метаболическим с последующим выведением глюкуронид-конъюгатов с мочой. Менее 10 % препарата выводится почками в неизменном виде, только около 2 % производных ламотриджина выводится через кишечник. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Кажущийся период полувыведения из плазмы крови у здоровых добровольцев составляет примерно 33 часа (диапазон от 14 до 103 часов). В исследованиях с участием пациентов с синдромом Жильбера средний кажущийся клиренс препарата был снижен на 32 % по сравнению с контрольной группой, что не выходило за границы значений для общей популяции.

На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают совместно принимаемые лекарственные препараты.

Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном применении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем приблизительно до 70 ч при совместном применении только с вальпроатом.

Линейность

Фармакокинетика ламотриджина является линейной при применении в дозах до 450 мг наивысшей исследованной дозы при однократном применении.

Лица пожилого возраста

Результаты популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с эпилепсией молодого и пожилого возраста, включенных в одни и те же исследования, не показали клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина. После приема однократных доз ламотриджина наблюдали снижение кажущегося клиренса на 12 % с 35 мл/мин в возрасте 20 лет до 31 мл/мин в возрасте 70 лет. После 48 недель терапии снижение составило 10 % с 41 до 37 мл/мин между группами молодых пациентов и пациентов пожилого возраста. Кроме того, фармакокинетику ламотриджина изучали у 12 здоровых добровольцев пожилого возраста после однократного приема ламотриджина в дозе 150 мг. Средний клиренс у лиц пожилого возраста (0,39 мл/мин/кг) находится в диапазоне значений среднего уровня клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), установленного в 9 исследованиях с участием лиц молодого и среднего возраста после однократного приема в дозах от 30 до 450 мг.

Почечная недостаточность

Каждый из 12 добровольцев с хронической почечной недостаточностью и 6 пациентов, находящихся на гемодиализе, получили однократную дозу ламотриджина 100 мг. Среднее значение клиренса составило 0,42 мл/мин/кг (хроническая почечная недостаточность), 0,33 мл/мин/кг (между сеансами гемодиализа) и 1,57 мл/мин/кг (во время гемодиализа) по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы крови составил 42,9 часов (хроническая почечная недостаточность), 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 % (диапазон составляет от 5,6 до 35,1) количества ламотриджина, находящегося в организме, было выведено в течение 4-х часового сеанса гемодиализа. Для пациентов данной популяции начальная доза ламотриджина должна быть основана на том, какие препараты применяются совместно. Снижение поддерживающей дозы может быть эффективным для пациентов со значительным нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

Проведено фармакокинетическое исследование по оценке однократного применения ламотриджина с участием 24 пациентов с различной степенью нарушения функции печени и 12 здоровых добровольцев в качестве контроля. Медиана кажущегося клиренса ламотриджина составляла 0,31, 0,24 и 0,10 мл/мин/кг у пациентов со стадиями печеночной недостаточности А, В или С (по шкале Чайлд-Пью) соответственно по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых лиц из группы контроля. Как правило, начальная доза, доза в период титрования и поддерживающая доза должны быть уменьшены у пациентов с печеночной недостаточностью умеренной или тяжелой степени.

Дети

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; наиболее высокие значения выявлены у детей в возрасте до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Среднее значение периода полувыведения составляет приблизительно 7 ч при одновременном применении с фермент-индуцирующими препаратами, такими как карбамазепин и фенитоин, и значения параметра увеличиваются в среднем до 45–50 ч при совместном применении только с вальпроатом.

Грудные 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 уменьшался по сравнению с детьми старшего возраста с той же массой тела, принимающих внутрь такие же дозы в расчете на кг массы тела, как и дети старше 2 лет. У грудных детей в возрасте до 26 месяцев средний период полувыведения составлял 23 часа при применении в комбинации с лекарственными препаратами, индуцирующими ферменты, 136 часов при сопутствующем применении с вальпроатом и 38 часов у пациентов, получавших лечение без индукторов/ингибиторов ферментов. В группе пациентов детского возраста от 2 до 26 месяцев клиренс при приеме препарата внутрь характеризовался высокой межиндивидуальной вариабельностью (47 %). Предполагаемые концентрации в плазме крови у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев в целом находились в том же диапазоне, что и у более старших детей, хотя увеличение значения $C_{\max}$, вероятно, может наблюдаться у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ламиктал, 5 мг, таблетки жевательные/диспергируемые

Кальция карбонат

Гипролоза

Алюминия-магния силикат

Натрия гликолат-крахмал, тип А

Повидон, K30

Сахарин-натрий

Ароматизатор черносмородиновый

Магния стеарат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С, в защищенном от света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Ламиктал, 5 мг, таблетки жевательные/диспергируемые

По 10 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ/Al. По 3 блистера вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

По 30 таблеток во флакон из полиэтилена высокой плотности с защитой от вскрытия детьми и контролем первого вскрытия. 1 флакон из полиэтилена высокой плотности вместе с листком-вкладышем в пачку картонную с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

Российская Федерация, 125167, г. Москва, Ленинградский пр-т, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 (495) 777 89 00

Факс: +7 (495) 777 89 01

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

125167, г. Москва, Ленинградский проспект, д. 37А, корпус 4, этаж 3, помещение XV, комната 1

Тел.: +7 (495) 777 89 00

Факс: +7 (495) 777 89 04

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: oax81701@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: ru.safety@gsk.com

Республика Казахстан

ТОО «Registrarius»

Адрес: г. Алматы, Бостандыкский район, улица Байзакова 280, коворкинг центр Smart Point-2, офис 29

Тел.: +7 727 313-12-07, +7 771 888-77-11

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: safety_kz@smart-pharma.group

Республика Беларусь

АО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг», Российская Федерация

Жалобы на качество лекарственного препарата необходимо направлять на адрес электронной почты: QDNP.Complaints@gsk.com

Сообщения о нежелательных реакциях необходимо направлять на адрес электронной почты: by.safety@gsk.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000831)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 25.05.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Ламиктал доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org>