

# ИНСТРУКЦИЯ по медицинскому применению лекарственного препарата ЛАМОТРИДИН

Регистрационный номер: ЛП-004076

Торговое наименование: Ламотридин

Международное непатентованное наименование: Ламотридин

Лекарственная форма: таблетки

## Состав на 1 таблетку 25 мг:

Действующее вещество: ламотридин — 25,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 41,95 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 19,00 мг; повидон-K25 — 4,75 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 2,85 мг; манния стеарат — 0,95 мг; кремния диоксид коллоидный — 0,50 мг.

## Состав на 1 таблетку 50 мг:

Действующее вещество: ламотридин — 50,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 83,90 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 38,00 мг; повидон-K25 — 9,50 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 5,70 мг; манния стеарат — 1,90 мг; кремния диоксид коллоидный — 1,00 мг.

## Состав на 1 таблетку 100 мг:

Действующее вещество: ламотридин — 100,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 167,80 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 76,00 мг; повидон-K25 — 19,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 11,40 мг; манния стеарат — 3,80 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,00 мг.

## Состав на 1 таблетку 200 мг:

Действующее вещество: ламотридин — 200,00 мг.

Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (сахар молочный) — 335,60 мг; целлюлоза микрокристаллическая — 152,00 мг; повидон-K25 — 38,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия — 22,80 мг; манния стеарат — 7,60 мг; кремния диоксид коллоидный — 4,00 мг.

**Описание:** круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской с одной стороны и фасками с двух сторон.

**Фармакотерапевтическая группа:** противосудорожное средство.

**Код АТХ:** N03AX09

## Фармакологические свойства

### Фармакодинамика

#### Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотридин является блоком потенциалзависимых натриевых каналов, причем действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и имеет эффект самонегативации. Он подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата (нейромедиатора, играющего ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Предполагается, что эти эффекты вносят вклад в противоэпилептическую активность ламотридина. В то же время, механизмы, с помощью которых ламотридин оказывает терапевтическое воздействие при биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.

### Фармакокинетика

#### Всасывание

Ламотридин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь предсистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократно от дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Наблюдается значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента.

#### Распределение

Ламотридин связывается с белками плазмы крови приблизительно на 55 %. Маловероятно, что высвобождение препарата из связи с белками может приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92 — 1,22 л/кг.

#### Метаболизм

В метаболизме ламотридина принимает участие фермент уридиндифосфатглуконилтрансфераза (УДФ-глуконилтрансфераза). Ламотридин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотридин влияет на фармакокинетику других противосудорожных препаратов и что между ламотридином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.

#### Выделение

У здоровых взрослых клиренс ламотридина в состоянии равновесия концентраций составляет в среднем  $39 \pm 14$  мл/мин. Ламотридин метаболизируется с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками.

Менее 10% препарата выводится через почки в неизменном виде, около 2% через кишечник. Меньше и период полувыведения не зависит от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 до 35 часов. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдается снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не вышло за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотридина большое влияние оказывает одновременно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полувыведения снова составляет приблизительно до 14 часов при одновременном применении с препаратами-индукторами глюкуронирования, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается, в среднем, до 70 часов при одновременном применении с вальпроатами.

## Способы группы пациентов

### Дети

У детей клиренс ламотридина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотридина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 часам при одновременном применении с препаратами, индуцирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45 — 50 часов при одновременном применении с вальпроатами.

### Пациенты пожилого возраста

Клинически значимых различий в клиренсе ламотридина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами не обнаружено.

### Пациенты с нарушенной функцией почек

При нарушении функции почек начальная доза ламотридина рассчитывается в соответствии со стандартной схемой назначения противосудорожного препарата. Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек.

### Пациенты с нарушенной функцией печени

Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс B по классификации Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс C по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

### Клиническая эффективность у пациентов с биполярным аффективным расстройством

Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных результатов было установлено, что продолжительность ремиссии, определяемая как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода маниакального/смешанного эпизода мании и гомоимии после стабилизации, дольше в группе ламотридина по сравнению с плацебо. Продолжительность ремиссии более высокая для депрессии.

## Показания к применению

### Эпилепсия

#### Дети от 3 до 12 лет

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

После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противосудорожные препараты (ПЭП) могут быть отменены, и прием ламотридина продолжен в монотерапии.

#### Монотерапия тинчелых абсансов.

### Взрослые и дети (старше 12 лет)

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

## Биполярное аффективное расстройство

### Взрослые (18 лет и старше)

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

Не показан для лечения острого маниакального или депрессивного эпизода.

## Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотридину или любому другому компоненту препарата;

дети до 3 лет;

дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

## С осторожностью

Нарушая функция печени и почек.

## Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность

### Фертильность

Исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотридина не выявили нарушения фертильности.

### Беременность

**Женщины, связанные с ПЭП в целом.** Необходимы получить рекомендации специалистов.

Женщинам, способным к деторождению, необходимо получить консультацию специалистов. В случае если женщина планирует беременность, необходимо в лечении ПЭП должна быть осторожность. У женщин, которым проводится лечение эпилепсии, следует избегать везикулярного прерывания противозачаточной терапии, так как это может привести к незапланированному приращению, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. У женщин, получающих контрацепцию ламотридином в течение периода триестра беременности, не следует использовать контрацепцию ламотридином в течение периода триестра беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска возникновения врожденных пороков развития. Хотя из ограниченного количества реестров беременности имеются сообщения об увеличении риска развития пороков ротовой полости, завершение исследования по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития пороков ротовой полости по сравнению с другими серьезными пороками развития, возникающими после применения ламотридина.

Данных по применению ламотридина при комбинированной терапии недостаточно, чтобы оценить, связан ли риск возникновения пороков развития с другими препаратами, применяемыми в комбинации с ламотридином.

Такое, как и другие препараты, ламотридин должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая польза превышает потенциальный риск.

Биофармакокинетические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотридина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотридина в крови до 50% во время беременности. Назначение ламотридина беременным должно быть обеспечено соответствующей состояний тактикой ведения пациента.

### Период грудного вскармливания

Ламотридин в различной степени проникает в грудное молоко, объем концентрации ламотридина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от концентрации ламотридина, зарегистрированной у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, высокие концентрации ламотридина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты. Необходимо соотнести потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая ламотридин, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторить появление каких-либо нежелательных реакций.



реалити.

#### Способ применения и дозы

Внутрь.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывая, не разламывая. Если расчитанная доза ламотридина (например, при применении у детей (только при эпилепсии) или у пациентов с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток более низкой дозировки, то пациенту должно быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки более низкой дозировки.

#### Возобновление применения препарата

В случае возобновления применения ламотридина врач должен оценить необходимость повышения поддерживающей дозы у пациентов, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и быстрое увеличение рекомендуемой дозы ассоциируются с риском развития тяжелой сыпи. Чем больше времени прошло после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения, то доза ламотридина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

Терапию ламотридином 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.

#### Эпилепсия

##### Монотерапия эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)

Начальная доза ламотридина 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 следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50 - 100 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого эффекта требуется доза ламотридина 500 мг/сутки.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)

Начальная доза ламотридина при монотерапии пациентами с тиреидными абсциссами составляет 0,3 мг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/сутки в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/сутки каждые 1 - 2 недели до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Данное обстоятельство позволяет относительно точно дозировать препарат у детей с массой тела 40 кг и более. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/сутки в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с тиреидными абсциссами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется более высокая доза.

#### Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и рекомендованный режим наращивания дозы.

В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)

У пациентов, которые уже получают валпровую кислоту в сочетании с другими ПЭП или без нее, начальная доза ламотридина 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 максимально на 25 - 50 мг/сутки каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкоронизацию ламотридина, в сочетании или без других ПЭП (за исключением валпроатов), начальная доза ламотридина составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем 100 мг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 - 200 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сутки в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться доза 700 мг/сутки.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотридина, начальная доза ламотридина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50 - 100 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет от 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования ламотридина при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет

Режим назначения	Поддерживающая суточная доза			
	Неделя 1-2	Неделя 3-4		
Монотерапия	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели	
Комбинированная терапия ламотридином и валпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг (назначаемая по 25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 25-50 мг каждые 1-2 недели	
Комбинированная терапия без валпроатов	Этот режим должен использоваться с фенитоном, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкоронизации ламотридина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг/сут. (в 2 приема)	200-400 мг (в 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1-2 недели
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотридина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки)	100-200 мг (1 раз в сутки в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотридином в настоящее время неизвестны, должны использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотридина в комбинации с валпроатами.				

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу ламотридина и рекомендованный режим повышения дозы.

Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)

У детей, принимающих валпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотридина составляет 0,15 мг/сутки в 1 прием в течение 2 недель, в дальнейшем 0,3 мг/сутки в 1 прием в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,3 мг/сутки каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза при этом составляет 1 - 6 мг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки.

У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкоронизацию ламотридина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением валпроатов), начальная доза ламотридина составляет 0,6 мг/сутки в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем - 1,2 мг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/сутки каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет 5 - 15 мг/сутки в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сутки.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотридина, начальная доза ламотридина составляет 0,3 мг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем 0,6 мг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/сутки каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет от 1 до 10 мг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сутки.

Вероятно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет потребуются поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендованного диапазона.

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживающая терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и режим дальнейшего повышения дозы.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования ламотридина при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет

Режим назначения	Поддерживающая доза			
	Неделя 1-2	Неделя 3-4		
Монотерапия тиреидных абсциссов	0,3 мг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/сут (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/сут каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-10 мг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.	
Комбинированная терапия с валпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/сут (1 раз в сутки)	0,3 мг/сут (1 раз в сутки)	Повышение дозы на 0,3 мг/сут каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-6 мг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.	
Комбинированная терапия без валпроатов	Этот режим должен использоваться с фенитоном, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкоронизации ламотридина	0,6 мг/сут (в 2 приема)	1,2 мг/сут (в 2 приема)	Повышение дозы на 1,2 мг/сут каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 5-15 мг/сут (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 400 мг/сут.
	Этот режим должен использоваться с препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют глюкоронизацию ламотридина	0,3 мг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/сут (в 1 или 2 приема)	Повышение дозы на 0,6 мг/сут каждые 1-2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-10 мг/сут (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотридином в настоящее время неизвестны, должны использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотридина в комбинации с валпроатами.				
Если расчитанная суточная доза у пациентов, принимающих валпроаты, составляет 1-2 мг, то можно назначить ламотридин в дозе 2 мг через день в течение первых двух недель. Если расчитанная суточная доза у пациентов, принимающих валпроаты, составляет менее 1 мг, ламотридин назначать не следует.				

Дети младше 3 лет

Применение ламотридина не изучено в качестве монотерапии у детей в возрасте до 2 лет или в качестве дополнительной терапии у детей в возрасте до 1 месяца. Безопасность и эффективность ламотридина в качестве дополнительной терапии парциальных судорог у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлена.

У детей младше 3 лет применение твердых лекарственных форм (которые предварительно нельзя растворить и т.п.) не разрешено.

Общие рекомендации по дозированию ламотридина при лечении эпилепсии

При отмене сопутствующих ПЭП, или добавлении ПЭП, или применении на фоне приема ламотридина других лекарственных препаратов или ПЭП необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотридина.

Выполнение эффективное взаимодействие



**Биполярное аффективное расстройство**

Взрослые в возрасте 16 лет и старше

Из-за риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения дозы.

Необходимо соблюдать перекрестный режим дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотридина до поддерживающей/стабилизирующей дозы (Таблица 3), после чего, при наличии показаний, можно отменить другие психотропные препараты и/или ПЭП (Таблица 4).

**Таблица 3. Рекомендуемый режим повышения дозы ламотридина для достижения поддерживаемой/суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве**

Режим дозирования	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6) **
<b>а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатами</b>	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
<b>б) Комбинированная терапия с индукторами глюкоронизации ламотридина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидолом или другими индукторами глюкоронизации ламотридина</b>	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема в сутки)	200 мг (в 2 приема в сутки)	300 мкг/сут. на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мкг/сут. на 7 неделе терапии (в 2 приема в сутки)
<b>в) Монотерапия ламотридином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкоронизацию ламотридина</b>	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 или 2 раза в сутки)	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки)	200 мг (от 100 до 400 мг) (в 1 или 2 приема в сутки)

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотридина в комбинации с вальпроатами.

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

**а) Комбинированная терапия ингибиторами глюкоронизации ламотридина (например, вальпроатами)**

Начальная доза ламотридина у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкоронизацию, таких как вальпроаты, 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 получения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мкг/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 глюкоронизации ламотридина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидолом и другими индукторами глюкоронизации ламотридина.** Начальная доза ламотридина у таких пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкоронизацию ламотридина, и не принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мкг/сут. в 2 приема в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 200 мкг/сут. в 2 приема. На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мкг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мкг/сут. (в 2 приема) и назначается, начиная с 7-й недели лечения.**в) Монотерапия ламотридином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкоронизацию ламотридина.** Начальная доза ламотридина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мкг/сут. (в 1 или 2 приема) в течение 2 недель. На 5 неделе дозу следует увеличить до 100 мкг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мкг/сут. (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 мг 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 ламотридина для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП**

Режим дозирования	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
<b>а) После отмены ингибиторов глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатов</b>	Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/сут. То есть целевая стабилизирующая доза 100 мкг/сут. увеличивается на 1-й неделе до 200 мкг/сут.	Сохранить дозу 200 мкг/сут в 2 приема	
<b>б) После отмены индукторов глюкоронизации ламотридина в зависимости от исходной дозы ламотридина, быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидола или других индукторов глюкоронизации ламотридина</b>	400 мг 300 мг 200 мг	300 мг 225 мг 150 мг	200 мг 150 мг 100 мг
<b>в) После отмены других психотропных препаратов или ПЭП у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкоронизации ламотридина</b>	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мкг/сут. в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)		

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, рекомендуется поддерживать текущую дозу ламотридина и подбор дозы ламотридина необходимо проводить, основываясь на клиническом опыте.

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

**а) Терапия ламотридином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкоронизации ламотридина, например, вальпроатами**

Сразу после отмены вальпроатов, целевую стабилизирующую дозу ламотридина следует удвоить и поддерживать на этом уровне.

**б) Терапия ламотридином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкоронизации ламотридина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидола или других индукторов глюкоронизации ламотридина.** Дозу ламотридина следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкоронизации.**в) Терапия ламотридином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкоронизацию ламотридина.**

Во время отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза ламотридина, достигнутая в процессе режима повышения. Коррекция суточной дозы ламотридина у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов. Отсутствует клинический опыт в коррекции суточной дозы ламотридина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (Таблица 5).

**Таблица 5. Коррекция суточной дозы ламотридина у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов**

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотридина (мкг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
<b>а) Добавление ингибиторов глюкоронизации ламотридина (например, вальпроатов), в зависимости от исходной дозы ламотридина</b>	200 мг	100 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мкг/сут
	300 мг	150 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мкг/сут
	400 мг	200 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мкг/сут
<b>б) Добавление индукторов глюкоронизации ламотридина у пациентов, не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотридина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидола или других индукторов глюкоронизации ламотридина</b>	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
<b>в) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкоронизацию ламотридина</b>	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мкг/сут, диапазон доз от 100 мг до 400 мг)			

Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотридином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный как для применения ламотридина в комбинации с вальпроатами.

**Отмена терапии ламотридином у пациентов с биполярным аффективным расстройством**

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

Таким образом, пациентам можно отменить ламотридин сразу, без постепенного снижения его дозы.

**Дети и подростки младше 18 лет**

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

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

**Общие рекомендации по дозированию ламотридина у особых категорий пациентов:****Женщины, принимающие гормональные контрацептивы****а) Приемная ламотридина пациенткам, using гормональные контрацептивы:** периодические гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотридина в два раза. После титрования дозы могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотридина. Также необходимо учитывать, что в период нерегулярных приемов гормональных контрацептивов, концентрации ламотридина могут повышаться. Поэтому следует рассмотреть возможность использования альтернативных методов контрацепции или других гормональных методов контрацепции. Помимо этого, режим должен соответствовать рекомендуемому указанным в зависимости от того, добавляется ли ламотридин к вальпроатам (ингибиторам глюкоронизации ламотридина) или индукторам глюкоронизации ламотридина: или ламотридин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкоронизации ламотридина (см. Таблицу 1 для аннотации и Таблицу 3 для биполярного аффективного расстройства).**б) Приемная гормональных контрацептивов пациенткам, using поддерживающую дозу ламотридина, но не более чем в 2 раза.** При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотридина на 50-100 мкг/сут. каждые две недели в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать эти цифры, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего



повышения дозы ламотридина. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, которые влияют на одну неделю неактивного лечения, контроль уровня суточного ламотридина должен проводиться в течение 3 недель активного лечения, т.е. в дни с 15 по 21 менструального цикла. Следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других гормональных методов контрацепции.

**е) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентками, уже получающими поддерживающие дозы ламотридина и не получающими индукторы глюкортикортикоидов:** ламотридина. В большинстве случаев требуется снижение дозы ламотридина, но не более, чем на 50%. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотридина 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 атакридина в комбинации с ритонавиром**

Наситри на тот же срок, что при совместном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром концентрат ламотридина в плазме циркулирует, коррекция режима дозирования ламотридина при однократном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром не требуется. Повышение дозы ламотридина должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотридин к терапии валпроеатом (ингибитором глюкортикоидов ламотридина) либо к терапии индукторами глюкортикоидов ламотридина, либо ламотридин применяется в отсутствие валпроеата или индукторов глюкортикоидов ламотридина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотридина и не принимающих индукторы глюкортикоидов ламотридина, при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром дозу ламотридина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира в комбинации с ритонавиром - снизить.

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

Не требуется коррекция режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотридина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых в возрасте до 65 лет.

**Нарушения функции печени**

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

**Нарушения функции почек**

Пациентам с почечной недостаточностью ламотридин следует применять с осторожностью. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы ламотридина следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПОП. У пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

## Побочное действие

Доступная информация о нежелательных реакциях разделена на 2 раздела: нежелательные реакции у пациентов с эпилепсией и нежелательные реакции у пациентов с биполярным аффективным расстройством. Однако при рассмотрении профиля безопасности ламотридина в целом необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе постмаркетингового наблюдения, включены в подраздел «Эпилепсия».

Нежелательные реакции, представленные ниже, представлены в соответствии с частотой встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥1/10), часто (≥1/100 и <1/10), нечасто (≥1/1 000 и <1/100), очень редко (≥1/10 000 и <1/1 000).

**Частота встречаемости нежелательных реакций**

### Эпилепсия

Данные нежелательные явления были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией, и при определении общего профиля безопасности препарата должны рассматриваться совместно с нежелательными явлениями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, а также зарегистрированными при постмаркетинговом применении.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

**Очень часто:** кожная сыпь.

**Редко:** синдром Стивенса-Джонсона.

**Очень редко:** токсической эритемой, синдромом Лайелла.

В двойных слепых дополнительных клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникла у 10% пациентов, принимавших ламотридин, и у 5% пациентов, принимавших плацебо. У 2 % пациентов возникновение кожной сыпи послужило причиной отмены ламотридина. Сыпь, обычно макуло-папулезного характера, в основном появляется в течение первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата.

Учитывая сообщения о редких случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсическую эритему Лайелла (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходит обратное развитие симптомов, у некоторых пациентов остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом ламотридина.

Общий риск развития сыпи в значительной степени был связан с:

• высокими начальными дозами ламотридина и превышением рекомендуемой дозы при его применении;

• сопутствующим применением валпроеатов.

Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

**Нарушения со стороны крови и лимфатической системы**

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

Гематологические нарушения и лимфаденопатию могут быть, а могут и не быть связанными с синдромом гиперчувствительности.

**Нарушения со стороны иммунной системы**

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

\*Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что раннее проявление гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии этих симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотридин следует отменить.

**Нарушения зрения**

**Часто:** зрительная, рефрактерная.

**Очень редко:** туннельное зрение, галлюцинации, спутанность сознания.

**Данные постмаркетингового применения**

**Очень редко:** ночные кошмары.

**Нарушения со стороны нервной системы**

**При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)**

**Очень часто:** головная боль.

**Часто:** сонливость, бессонница, головокружение, тремор.

**Редко:** атаксия.

**Редко:** инсталм.

**Данные постмаркетингового применения**

**Очень часто:** сонливость, атаксия, головная боль, головокружение.

**Часто:** инсталм, тремор, бессонница.

**Редко:** вегетативный дисбаланс.

**Очень редко:** ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапиримидные расстройства, хореоиды, повышение частоты судорожных приступов.

Имелось сообщение о том, что ламотридин может ухудшить симптомы паркинсонизма у пациентов с уже имеющейся болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапиримидные симптомы и хореоиды у пациентов без предшествующих нарушений.

**Нарушения со стороны нервной системы, зарегистрированные только при эпилепсии:**

**Редко:** повышение частоты судорожных приступов.

**Нарушения со стороны органов зрения**

**При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)**

**Нечасто:** диплопия, нечеткость зрения.

**Данные постмаркетингового применения**

**Очень часто:** диплопия, нечеткость зрения.

**Редко:** конъюнктивит.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

**При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)**

**Часто:** тошнота, рвота, диарея.

**Данные постмаркетингового применения**

**Очень часто:** тошнота, рвота.

**Часто:** диарея.

**Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей**

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

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

**Нарушения со стороны светово-зрительной и соединительной ткани**

**Очень редко:** увеит, конъюнктивит, синдром.

**Общие расстройства и нарушения в месте введения**

**Часто:** утомляемость.

**Биполярное аффективное расстройство**

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований при биполярном расстройстве и при определении общего профиля должны учитываться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией, а также зарегистрированными при постмаркетинговом применении.

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

**Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве**

**Очень часто:** кожная сыпь.

**Редко:** синдром Стивенса-Джонсона.

При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по изучению ламотридина у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникла у 12 % всех пациентов, получавших ламотридин, тогда как частота кожной сыпи только в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, составила 8% у пациентов, получавших ламотридин, и у 6% пациентов, получавших плацебо.

**Нарушения зрения**

**Данные постмаркетингового применения**

**Очень редко:** ночные кошмары.

**Нарушения со стороны нервной системы**

**Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве**

**Очень часто:** головная боль.

**Часто:** атаксия, сонливость, головокружение.

**Нарушения со стороны светово-зрительной и соединительной ткани**

**Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве**

**Часто:** атаксия.

**Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта**

**Часто:** сухость слизистой оболочки полости рта.

**Общие расстройства и нарушения в месте введения**

**Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве**

**Часто:** боль в спине.

## Нежелательные явления, зарегистрированные по всем показаниям

**Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей**

**Редко:** алопеция.

## Передозировка

### Симптомы

При приеме доз, превышающих в 10 - 20 раз максимальные терапевтические, были зарегистрированы случаи с летальным исходом. Передозировка проявлялась симптомами, включавшими инсталм, атаксию, нарушение сознания, вегетативный дисбаланс и кому. При передозировке у пациентов также наблюдается расширение интервала QRS (удлинение времени внутрисердечной проводимости).

### Лечение

Рекомендована госпитализация и проведение поддерживающей симптоматической терапии, в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра.



#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Взаимное взаимодействие изучалось только у взрослых пациентов.

Было установлено, что за метаболизм ламотридина отвечает УДФ-глуконилтрансфераза.

УДФ-глуконилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотридин. Нет данных о способности ламотридина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование микросомальных ферментов печени. В этой связи взаимодействия между ламотридином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450, маловероятно. Ламотридин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюконирование ламотридина

Мощные ингибиторы глюконирования ламотридина	Мощные индукторы глюконирования ламотридина	Средства, мало влияющие на глюконирование ламотридина
вальпроевая кислота	карбамазепин, фенитоин примидон фенобарбитал рифампицин лонгичавир/ритонавир атазанавир/ритонавир комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел**	Окскарбазепин Фелбамат Габалентин Леветирacetам Пропабалин Толтризам Этинилэстрадиол препараты лития бутиронин оплантин

\*\*Влияние прочих пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотридина.

#### Взаимодействие с противозачаточными препаратами

Вальпраты, которые ингибируют глюконирование ламотридина, снижают скорость его метаболизма и удлиняют его средний период полувыведения почти в 2 раза.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпратами, необходимо применять соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). Несмотря на то, что вальпраты являются ингибиторами глюконирования ламотридина, они не оказывают клинически значимого влияния на фармакокинетику ламотридина. Однако при одновременном применении ламотридина и вальпрата, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должен использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). Пациенты, получающие сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или примидоном, должны использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС, включая головную боль, астению, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотридином, которые проводили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдается при приеме ламотридина и окскарбазепина здоровыми добровольцами, результат снижения дозы не изучался.

В литературе есть сообщения о снижении концентрации ламотридина при его приеме в комбинации с окскарбазепином. Однако в проспективном исследовании у здоровых взрослых добровольцев было продемонстрировано, что при одновременном применении ламотридина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотридин не нарушают метаболизм друг друга. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должен использоваться режим дозирования как при приеме ламотридина в рамках комбинированной терапии без вальпрата и без индукторов глюконирования ламотридина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев сочетанное применение фелбамата (в дозе 1200 мг 2 раза в сутки) и ламотридина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не привело к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотридина.

При одновременном применении ламотридина и габалентина кажущийся клиренс ламотридина не менялся.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирacetам и ламотридина исследовались при оценке равновесных концентраций обоих препаратов в ходе плацебоконтролируемых клинических исследований. Полученные данные указывают на отсутствие влияния ламотридина и леветирacetам на фармакокинетику друг друга.

Не наблюдалось влияния пропобалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотридина, то, пропобалин и ламотридин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом.

Применение толтриама не привело к изменению концентрации ламотридина в плазме. Однако прием ламотридина приводил к увеличению концентрации толтриама на 15%.

В исследовании у пациентов с эпилепсией прием комбинации (в дозе 200 - 400 мг) совместно с ламотридином (в дозе 150 - 500 мг в сутки) в течение 35 дней не привел к изменению фармакокинетических параметров ламотридина.

Несмотря на то, что сообщалось об изменении концентраций в плазме других противозачаточных препаратов, контролируемые исследования показали, что ламотридин не влияет на концентрацию в плазме крови других противозачаточных средств. Результаты исследований *In vitro* показали, что ламотридин не вытесняет другие противозачаточные препараты из связи с белками плазмы крови.

#### Взаимодействие с другими психотропными средствами

Ламотридин в дозе 100 мг/сут не вызывает нарушения фармакокинетики безводного глицерола лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) при их одновременном применении.

Микрокапсулы глицерола лития не оказывают статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотридина, вызывая незначительное увеличение площади под кривой концентрации (AUC) добровольца ламотридина.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланопат в дозе 15 мг снижал AUC и C<sub>max</sub> ламотридина в среднем на 24 % и 20 % соответственно, что клинически незначимо. Ламотридин в дозе 200 мг не влияет на фармакокинетику оланопата.

Микрокапсулы глицерола лития в дозе 400 мг в сутки не оказывают клинически значимого эффекта на фармакокинетику рisperидона после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами.

При этом отмечалась сонливость:

• у 12 из 14 пациентов при одновременном применении ламотридина и рisperидона;

• у 10 из 20 пациентов при приеме только рisperидона;

• ни у одного пациента при приеме только ламотридина.

В исследовании у 18 взрослых пациентов с билатеральным асимметричным дрожательным паркинсонизмом, получавших по установленной схеме ламотридин в дозе 100 мг/сут и более, дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до клинически значимого - 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжали лечение с применением препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Не наблюдалось среднее снижение примерно на 10 % C<sub>max</sub> и AUC ламотридина. Вероятно, такое влияние не будет клинически значимым.

Эксперименты *In vitro* показали, что ингибиторы асимметричного транпорта, глицерола лития или лоразепамом оказывает минимальное ингибирующее влияние на образование первичного метаболита ламотридина 2-N-тиоуронид. Эти исследования также позволяют предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, рisperидон, сертралин или тразодон также вряд ли могут оказывать влияние на метаболизм ламотридина.

Изучение метаболизма бутуразола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотридин не ингибирует клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6.

#### Взаимодействие с фармакологическими контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотридина

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

#### Влияние ламотридина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании у 16 женщин-добровольцев в период равновесных концентраций ламотридин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива левоноргестрела, что привело к снижению AUC и C<sub>max</sub> левоноргестрела на 19 % и 12 %, соответственно. Измерение равновесных фармакокинетических параметров (C<sub>max</sub>, AUC и этридролон) при этом различия ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) в исследовании выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности лигандов у некоторых женщин, что изменение плазменной концентрации прогестерона ни у одной из 16 женщин не вызвало гормональных подтверждений ситуации. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овариальную активность женщины не установлено. Влияние доз ламотридина выше 300 мг/сут не изучалось, и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

#### Взаимодействие с другими препаратами

В исследовании у 10 мужчин-добровольцев рифампицин повышал клиренс ламотридина и снижал его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюконирование. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотридина (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании у здоровых добровольцев при применении лонгичавир/ритонавир наблюдалось снижение концентрации ламотридина в плазме примерно на 50 %, возможно, вследствие индукции глюконирования. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лонгичавир/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотридина (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводит к снижению значений AUC и C<sub>max</sub> ламотридина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующее лечение атазанавир/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотридина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Результаты исследований *In vitro* указывают на то, что ламотридин, но не его метаболит 2-N-тиоуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов OCT2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотридин является более мощным ингибитором OCT2 *In vivo*, чем цетиридигин, при этом различия ингибирующей концентрации (IC<sub>50</sub>) варьирует от 33,8 мкмоль/л до 186 мкмоль/л, соответственно. Сочетанное применение ламотридина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, являющимися субстратами OCT2 (например, метформин, габалентин и верапамил) может привести к увеличению концентрации этих лекарственных средств в плазме. Клиническая значимость данного явления не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при совместном применении ламотридина с вышеуказанными лекарственными средствами.

#### Влияние на лабораторные показатели

Ламотридин, как сообщалось, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, которые могут привести к ложноположительным результатам, особенно при выявлении фенотилена (дисосциативный анестетик). Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.



### Особые указания и меры предосторожности при применении

#### Кожная сыпь

Иногда сообщения о побочных явлениях со стороны кожи, которые могут возникнуть в течение первых 8 недель после начала терапии ламотридином. Большинство высказаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотридина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Тяжелые кожные реакции у взрослых пациентов, принимающих ламотридин в соответствии с общепринятыми рекомендациями, развиваются с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000 пациентов).

У пациентов с билатеральными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составила от 1 на 300 до 1 на 100 больных детей.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врач должен принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадкой в первые 8 недель терапии. Кроме того, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с:

- высокой начальной дозой ламотридина и применением рекомендуемой скорости повышения дозы ламотридина;
- одномоментным применением с вальпроатом.

Осторожно необходимо при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противосудорожных препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицированной как серьезная) у пациентов с таким анамнезом наблюдалась в три раза чаще при назначении ламотридина, чем у пациентов с отсутствующим анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотридина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотридина в случаях, когда его продолжительное назначение началось без развития кожной сыпи, если только очевидный терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов. Сообщается, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с редкими системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица и нарушения со стороны крови и печени. Тяжелые проявления синдрома развиваются в широком диапазоне и в ряде случаев могут привести к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что раннее проявление синдрома гиперчувствительности (т.е. лихорадка, лимфаденопатия) может наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотридин следует отменить.

**Асептический менингит**  
Сообщается, что у детей и взрослых, принимающих ламотридин, имеется повышенный риск развития асептического менингита. При развитии менингита врач должен отменить терапию ламотридином. При отмене препарата в большинстве случаев симптомы асептического менингита исчезают, но у некоторых пациентов возобновляются при повторном назначении. Ламотридин не назначается пациентам, у которых преобразование печени было ассоциировано с асептическим менингитом.

**Гормональные контрацептивы**  
Высокие дозы ламотридина на фармакокинетическом уровне ламотридина

Было показано, что комбинированный препарат этинэстрадиол/левонорэстер (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотридина, что приводит к снижению уровня ламотридина в плазме. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо повышение поддерживающей дозы ламотридина, но не более чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкоронизирующего ламотридина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает наряду с неактивным препаратом (или индейный перерыв в приеме контрацептива), с этот период времени будет наблюдаться постепенное транзитное повышение концентрации ламотридина. Повышение концентрации будет выражено больше, если однократное увеличение дозы ламотридина будет проводиться непосредственно перед приемом или в период приема неактивного препарата.

Медицинские работники должны обладать клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотридином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку это может потребовать коррекции дозы ламотридина.

Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотридина. Высокие дозы ламотридина на фармакокинетическом уровне ламотридина

Совместное назначение ламотридина и комбинированного гормонального контрацептива (содержащего этинэстрадиол и левонорэстер) приводит к умеренному повышению клиренса левонорэстера и изменению концентрации фолликулостимулирующего гормона и лютеинизирующего гормона. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых пациентов, принимающих ламотридин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептива. Такие пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщить врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о ановулях и кровотечениях.

**Дигидрофолатредуктаза**  
Ламотридин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном назначении. Однако было показано, что ламотридин не вызвал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов, эритроцитов сыворотки при длительности назначения препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначении ламотридина длительностью до 5 лет.

**Влияние ламотридина на катионный переносчик органических субстратов**  
Ламотридин является ингибитором катиональной сорции посредством движения на катионный переносчик белков. Это может привести к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом через почки. Совместное назначение ламотридина и субстратов с узким терапевтическим диапазоном, например, дофетилида, не рекомендуется.

**Почечная недостаточность**  
Однократное назначение ламотридина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не выявило значительных изменений концентрации ламотридина. Однако накопление глюкоронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

**Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотридин**  
Нельзя начинать ламотридин (в обычных таблетках или в растворимых/жевательных таблетках) пациентам, уже получающим какой-либо другие препараты, содержащие ламотридин, без консультации врача.

**Эпилепсия**  
Резкая отмена приема ламотридина, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при полегании сыпи), дозу ламотридина следует снижать постепенно в течение 2х недель. В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию брадикардии, полиморфных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотридином.

**Суицидальный риск**  
Симптомы депрессии или билатерального расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Пациенты с эпилепсией и сопутствующим билатеральным расстройством находятся в группе высокого риска суицида.

У 25 - 50 % пациентов с билатеральным расстройством наблюдалась хотя бы одна суицидальная попытка; у таких пациентов может отмечаться усугубление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) на фоне приема препаратов для лечения билатерального расстройства, включая ламотридин, а также и без лечения. Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по неопределенным показаниям, включая эпилепсию и билатерное расстройство. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотридин) показал небольшое увеличение суицидального риска. Механизм этого действия неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска суицида при применении ламотридина. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении таких симптомов.

**Билатеральное аффективное расстройство**  
Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с увеличением рисков суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с большой депрессией и другими психическими нарушениями. Количество усугублений у пациентов с билатеральным аффективным расстройством

У пациентов с билатеральным расстройством, получающих ламотридин, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, молодые пациенты и пациенты, у которых было выявлено возникновение в значительной степени суицидальных мыслей до начала терапии, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения, такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния пациентов (включая появление новых симптомов) или появлением суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы имеются. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тревожа, с внезапным началом и ранее не отмечавшимся.

**Развитие у детей**  
Нет данных о влиянии ламотридина на рост, половое созревание, коститивные, эмбриональные и поведенческие изменения у детей.

**Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами**  
Два проведенных исследования с участием взрослых добровольцев показали, что влияние ламотридина на точную визуальную-двигательную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах ламотридина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем сесть за руль автомобиля или управлять механизмами, пациенты должны оценить влияние ламотридина на свое состояние.

Так как эффект всех противосудорожных средств имеет индивидуальную вариабельность, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности управления автомобилем.

**Форма выпуска**  
Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.  
По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурной ячейковой упаковке на линии поливинилпирролидонной и фольги алюминийной ламинированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в блистерах на поликарбонате/фольгате для лекарственных средств, упакованные крышками нависающими с контролем первого вскрытия или системой «капсула-поворот» из полипропилена или поликарбоната или блистер полипропиленовый для лекарственных средств, упакованные крышками нависающими с контролем первого вскрытия или полипропиленом, или блистер полипропиленовый для лекарственных средств, упакованные крышками нависающими с контролем первого вскрытия из полипропилена высокого давления. Одну блистер или 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**  
При температуре не выше 25 °С.  
Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**  
3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**  
Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Озон»**  
Россия, 445351, Самарская обл., г.Жигулевск, ул. Гидротристантлей, д. 6.

**Производитель: ООО «Озон»**  
Россия, 445351, Самарская обл., г.Жигулевск, ул. Гидротристантлей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»**  
Россия, 445351, Самарская обл., г.Жигулевск, ул. Гидротристантлей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992  
E-mail: ozon@ozon-pharm.ru