

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
(информация для специалистов) **НД РБ**

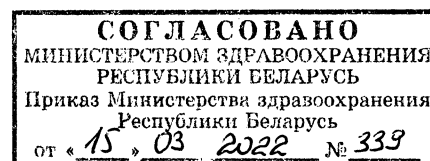
1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА **27865-2020**

1.1. Торговое наименование

Ламотриджин ФТ, таблетки, 25 мг.
Ламотриджин ФТ, таблетки, 50 мг.
Ламотриджин ФТ, таблетки, 100 мг.

1.2. Международное непатентованное наименование

Ламотриджин (Lamotrigine).



2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Ламотриджин ФТ 25 мг: каждая таблетка содержит 25,0 мг ламотриджина.
Ламотриджин ФТ 50 мг: каждая таблетка содержит 50,0 мг ламотриджина.
Ламотриджин ФТ 100 мг: каждая таблетка содержит 100,0 мг ламотриджина.

Вспомогательные вещества, наличие которых следует учитывать в составе лекарственного
препарата: лактоза моногидрат.

Полный перечень вспомогательных веществ, входящих в состав лекарственного
препарата, представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Ламотриджин ФТ 25 мг: плоскоцилиндрические таблетки с фаской, от бледно-желтого с
возможным коричневым оттенком до желто-коричневого цвета с допустимыми
единичными вкраплениями и неоднородностью цвета.

Ламотриджин ФТ 50 мг: плоскоцилиндрические таблетки с фаской, от бледно-желтого с
возможным коричневым оттенком до желто-коричневого цвета с допустимыми
единичными вкраплениями и неоднородностью цвета.

Ламотриджин ФТ 100 мг: плоскоцилиндрические таблетки с фаской и риской на одной
стороне, от бледно-желтого с возможным коричневым оттенком до желто-коричневого
цвета с допустимыми единичными вкраплениями и неоднородностью цвета. Риски не
предназначены для разделения таблетки.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

1. Эпилепсия

Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет:

- применение в виде монотерапии или в составе комбинированной терапии для лечения парциальных и генерализованных припадков, включая тонико-клонические припадки;
- приступы при синдроме Леннокса-Гасто; в данном случае препараты на основе ламотриджина применяются в качестве одного из компонентов комбинированной терапии, однако могут являться стартовым противозепилептическим препаратом, с использования которого начинается лечение при синдроме Леннокса-Гасто.

Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет в зависимости от массы тела (см. разделы 4.2, 4.3):

- применение в составе комбинированной терапии парциальных и генерализованных припадков, включая тонико-клонические припадки и припадки при синдроме Леннокса-Гасто;
- монотерапия типичных абсансов.

2. Биполярное расстройство

Взрослые (с 18 лет):

27 86 Б - 2020

- профилактика депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых отмечаются преимущественно депрессивные эпизоды.

Ламотриджин ФТ не должен применяться для неотложного лечения маниакальных или депрессивных эпизодов.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Таблетки Ламотриджин ФТ предназначены для приема внутрь. Таблетку следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая, запивая небольшим количеством воды.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, для лечения детей с эпилепсией или пациентов с нарушением функции печени) не равна сумме доз целых таблеток, пациенту необходимо назначить дозу, эквивалентную ближайшему меньшему числу целых таблеток.

Таблетки в дозировках 25 мг, 50 мг и 100 мг не допускается делить либо измельчать в порошок с целью получения более низкой дозы; если необходима более низкая доза, следует использовать другие лекарственные препараты на основе ламотриджина.

Возобновление лечения

Необходимо оценить возможность повышения дозы до поддерживающей, когда лечение ламотриджином возобновляется у пациентов, у которых данный лекарственный препарат был отменен по какой-либо причине, так как риск возникновения тяжелой сыпи связан с назначением высокой стартовой дозы и превышением рекомендуемых темпов при наращивании доз (см. раздел 4.4). Чем больше времени прошло после предыдущего лечения ламотриджином, тем с большей осторожностью следует повышать дозу до поддерживающей. Когда интервал времени, прошедший после отмены ламотриджина, превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел 5), дозу ламотриджина следует наращивать до поддерживающей согласно надлежащей схеме, представленной в таблицах 1 и 2.

Не рекомендуется возобновлять лечение ламотриджином у пациентов, которые ранее прервали терапию из-за сыпи, возникновение которой было связано с приемом ламотриджина. В указанной ситуации повторное назначение ламотриджина возможно только в случае, когда ожидаемая польза однозначно превышает потенциальные риски.

Эпилепсия

Рекомендуемые режимы повышения дозы и величины поддерживающих доз для взрослых и подростков в возрасте от 13 лет представлены в таблице 1, для детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет – в таблице 2. *Прием лекарственного препарата Ламотриджин ФТ у детей с эпилепсией допустим только в случае, когда рассчитанная по массе тела разовая терапевтическая доза ламотриджина составляет не менее 25 мг (25 мг – минимальная дозировка лекарственного препарата Ламотриджин ФТ). Не допускается делить или измельчать в порошок таблетку с целью получения более низкой дозы.*

Из-за риска возникновения сыпи при назначении начальной дозы и последующих повышении доз не следует превышать рекомендуемые значения (см. раздел 4.4).

Когда на фоне приема ламотриджина производится отмена других принимаемых параллельно противосудорожных препаратов либо любые лекарственные, в том числе противосудорожные, препараты вводятся в схему лечения, следует принимать во внимание возможность изменения фармакокинетики ламотриджина (см. раздел 4.5).

Необходимо проинформировать пациента, что назначенный лекарственный препарат на основе ламотриджина не следует самостоятельно заменять на другой генерический или оригинальный препарат ламотриджина. Это может привести к потере контроля над судорогами. Переводить пациента на другой препарат на основе ламотриджина следует с осторожностью и при этом обеспечить должное

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

наблюдение за состоянием пациента в течение первых 4 недель или более, при необходимости.

Таблица 1. Рекомендуемые режимы лечения при эпилепсии у взрослых и подростков в возрасте от 13 лет.

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия:	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей. Для достижения желаемого ответа некоторым пациентам требуется доза 500 мг/сутки.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронирования ламотриджина; см. раздел 4.5):			
Этот режим дозирования следует использовать при комбинированной терапии с вальпроатом независимо от того, какие другие лекарственные препараты принимаются параллельно.	12,5 мг/сутки (в виде 25 мг через сутки)	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 25-50 мг каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):			
Этот режим дозирования следует использовать при отсутствии вальпроата, но при наличии в комбинации: фенитоина; карбамазепина; фенобарбитала; примидона; рифампицина; лопинавира/ритонавира.	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100 мг/сутки (в 2 приема)	200-400 мг/сутки (в 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 100 мг каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей. Для достижения желаемого ответа некоторым пациентам требуется доза 700 мг/сутки.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):			
Этот режим дозирования следует	25 мг/сутки (1 раз в	50 мг/сутки (1 раз в	100-200 мг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Обычная поддерживающая доза
использовать при комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина.	сутки)	сутки)	чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей.
Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в отношении которых в настоящее время нет информации о фармакокинетических взаимодействиях с ламотриджином (см. раздел 4.5), следует использовать лечебный режим, аналогичный тому, который рекомендуется при комбинированной терапии с вальпроатом.			

Таблица 2. Рекомендуемые режимы лечения при эпилепсии у детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза указана в мг/кг массы тела).

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов:	0,3 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	1-15 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 0,6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей (максимальная поддерживающая доза – 200 мг/сутки).
Комбинированная терапия с вальпроатом (ингибитором глюкуронирования ламотриджина; см. раздел 4.5):			
Этот режим дозирования следует использовать при комбинированной терапии с вальпроатом независимо от того, какие любые другие лекарственные препараты принимаются параллельно.	0,15 мг/кг/сутки (1 раз в сутки) *	0,3 мг/кг/сутки (1 раз в сутки)	1-5 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 0,3 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей (максимальная поддерживающая доза – 200 мг/сутки).
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и с индукторами глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):			
Этот режим дозирования следует использовать при отсутствии вальпроата, но при наличии в комбинации: фенитоина;	0,6 мг/кг/сутки (в 2 приема)	1,2 мг/кг/сутки (в 2 приема)	5-15 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 1,2 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ.

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Обычная поддерживающая доза
карбамазепина; фенобарбитала; примидона; рифампицина; лопинавира/ритонави ра.			Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей (максимальная поддерживающая доза – 400 мг/сутки).

Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):

Этот режим дозирования следует использовать при комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина.	0,3 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема)	1-10 мг/кг/сутки (в 1 или 2 приема). Дозу можно увеличивать не более чем на 0,6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до того момента, пока не будет получен оптимальный ответ. Дозу, при которой был получен оптимальный ответ, можно считать поддерживающей (максимальная поддерживающая доза – 200 мг/сутки).
---	--	--	---

Примечание 1: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в отношении которых в настоящее время нет информации о фармакокинетических взаимодействиях с ламотриджином (см. раздел 4.5), следует использовать лечебный режим, аналогичный тому, который рекомендуется при комбинированной терапии с вальпроатом.

Примечание 2: у детей от 2 до 12 лет не всегда возможно применение таблеток Ламотриджин ФТ 25 мг, 50 мг или 100 мг вследствие более высокой, чем требуется, дозы действующего вещества в одной таблетке. **Запрещается делить таблетку на части либо измельчать ее в порошок с целью получения более низкой дозы. При необходимости применения более низкой дозы следует использовать другие лекарственные препараты на основе ламотриджина.**

*Если рассчитанная суточная доза ламотриджина у пациентов, принимающих параллельно вальпроат, составляет ≥ 1 и < 2 мг, тогда можно принимать ламотриджин по 2 мг через день в течение первых двух недель; в данном случае таблетки Ламотриджин ФТ 25 мг, 50 мг или 100 мг не могут применяться вследствие высокой дозы действующего вещества в одной таблетке и невозможности разделить таблетку на части с дозой действующего вещества 2 мг. Если рассчитанная суточная доза ламотриджина у пациентов, принимающих параллельно вальпроат, составляет < 1 мг, не следует назначать ламотриджин.

Чтобы убедиться в том, что терапевтическая доза поддерживается на должном уровне, нужно контролировать массу тела ребенка и пересматривать величину дозы по мере изменения массы тела. Вероятно, у детей в возрасте от 2 до 6 лет потребуются поддерживающие дозы значением ближе к верхней границе рекомендуемого диапазона. При достижении на фоне комбинированной терапии контроля над эпилепсией, допускается отмена сопутствующих противоэпилептических препаратов и продолжение приема ламотриджина в виде монотерапии.

Дети младше 2 лет

Имеются ограниченные данные об эффективности и безопасности ламотриджина в составе комбинированной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет (см. раздел 4.4). Нет данных о применении лекарственного препарата у детей в возрасте до 1 месяца.

Биполярное расстройство

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

Рекомендуемые режимы повышения дозы и величины поддерживающих доз у взрослых (≥ 18 лет) представлены ниже в таблицах. Переходный режим дозирования подразумевает под собой увеличение дозы препарата Ламотриджин ФТ до величины поддерживающей стабилизирующей дозы в течение 6 недель (таблица 3); после этого другой психотропный и/или противоэпилептический лекарственный препарат может быть отменен, если это клинически обосновано (таблица 4). Информация о коррекциях доз, которые следует производить после добавления какого-либо психотропного и/или противоэпилептического лекарственного препарата также представлена ниже (таблица 5). Из-за риска возникновения сыпи не следует превышать рекомендуемые значения при назначении начальной дозы и последующих повышении доз (см. раздел 4.4).

Таблица 3. Рекомендуемые режимы повышения дозы до величины общей суточной поддерживающей стабилизирующей дозы при лечении биполярного расстройства у взрослых (≥ 18 лет).

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
Монотерапия ламотриджином ИЛИ комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):				
Этот режим дозирования следует использовать при комбинированной терапии с другими лекарственными препаратами, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина.	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (в 1 или 2 приема)	100 мг/сутки (в 1 или 2 приема)	200 мг/сутки – обычная целевая доза для оптимального ответа (в 1 или 2 приема). Дозы в диапазоне 100-400 мг/сутки использовались в клинических испытаниях.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронирования ламотриджина; см. раздел 4.5):				
Этот режим дозирования следует использовать при комбинированной терапии с вальпроатом независимо от того, какие любые другие лекарственные препараты принимаются параллельно.	12,5 мг/сутки (в виде 25 мг через сутки)	25 мг/сутки (1 раз в сутки)	50 мг/сутки (в 1 или 2 приема)	100 мг/сутки – обычная целевая доза для оптимального ответа (в 1 или 2 приема). Максимальная доза составляет 200 мг/сутки и может использоваться в зависимости от клинического ответа.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5):				

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 86 Б - 2020

Режим лечения	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
Этот режим дозирования следует использовать при отсутствии вальпроата, но при наличии в комбинации: фенитоина; карбамазепина; фенобарбитала; примидона; рифампицина; лопинавира/ритонавира.	50 мг/сутки (1 раз в сутки)	100 мг/сутки (в 2 приема)	200 мг/сутки (в 2 приема)	300 мг/сутки на 6-й неделе терапии; при необходимости допускается увеличить дозу до величины обычной целевой дозы 400 мг/сутки на 7-й неделе лечения, чтобы достичь оптимального ответа (суточную дозу следует разделить на 2 приема).

Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в отношении которых в настоящее время нет информации о фармакокинетических взаимодействиях с ламотриджином (см. раздел 4.5), следует использовать режим повышения дозы, аналогичный тому, который рекомендуется при комбинированной терапии с вальпроатом.

* Целевая стабилизирующая доза будет изменяться в зависимости от клинического ответа.

Как только достигнута целевая суточная поддерживающая стабилизирующая доза, другие лекарственные препараты могут быть отменены в соответствии с указаниями, представленными ниже.

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза при лечении биполярного расстройства у взрослых (≥ 18 лет) после отмены сопутствующих лекарственных препаратов.

Режим лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до отмены сопутствующих лекарственных препаратов)	Неделя 1 (начиная с первого дня после отмены сопутствующих лекарственных препаратов)	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
Отмена вальпроата (ингибитора глюкуронирования ламотриджина; см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
После отмены вальпроата следует удвоить стабилизирующую дозу, однако увеличение дозы не должно превышать 100 мг/неделю.	100 мг/сутки	200 мг/сутки	Следует сохранить дозу 200 мг/сутки (разделить ее на 2 приема).	
	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки	Следует сохранить дозу 400 мг/сутки.
Отмена индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
Этот режим дозирования следует использовать после	400 мг/сутки	400 мг/сутки	300 мг/сутки	200 мг/сутки

СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬПриказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27 86 Б - 2020

отмены: фенитоина; карбамазепина; фенобарбитала; примидона; рифампицина; лопинавира/ритона вира	300 мг/сутки	300 мг/сутки	225 мг/сутки	150 мг/сутки
	200 мг/сутки	200 мг/сутки	150 мг/сутки	100 мг/сутки

Отмена лекарственных препаратов, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина (см. раздел 4.5):

Этот режим дозирования следует использовать, когда производится отмена других лекарственных препаратов, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина.	Следует поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе повышения доз (200 мг/сутки; суточную дозу следует разделить на 2 приема). Диапазон доз: 100-400 мг/сутки.
---	---

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в отношении которых в настоящее время нет информации о фармакокинетических взаимодействиях с ламотриджином (см. раздел 4.5), рекомендуется изначально поддерживать текущую дозу ламотриджина и корректировать эту дозу, исходя из клинического ответа.

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

Отсутствует клинический опыт коррекции суточных доз ламотриджина после добавления в схему лечения других лекарственных препаратов. Однако на основании результатов исследований взаимодействия ламотриджина с другими лекарственными препаратами могут быть даны следующие рекомендации.

Таблица 5. Коррекция суточных доз ламотриджина при лечении биполярного расстройства у взрослых (≥ 18 лет) после добавления в схему лечения других лекарственных препаратов.

Режим лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (до добавления других лекарственных препаратов)	Неделя 1 (начиная с первого дня добавления других лекарственных препаратов)	Неделя 2	Неделя 3 и далее
Добавление вальпроата (ингибитора глюкуронирования ламотриджина; см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:				
Режим дозирования следует использовать при добавлении вальпроата независимо от того, какие другие лекарственные препараты принимаются параллельно.	200 мг/сутки	100 мг/сутки	Следует сохранить дозу 100 мг/сутки.	
	300 мг/сутки	150 мг/сутки	Следует сохранить дозу 150 мг/сутки.	
	400 мг/сутки	200 мг/сутки	Следует сохранить дозу 200 мг/сутки.	

2786Б-2020

Добавление индукторов глюкуронирования ламотриджина у пациентов, которые НЕ принимают вальпроат (см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина:

Режим дозирования следует использовать, когда в схеме лечения отсутствует вальпроат и при добавлении в схему лечения добавляются: фенитоин; карбамазепин; фенобарбитал; примидон; рифампицин; лопинавир/ритонавир	200 мг/сутки	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки
	150 мг/сутки	150 мг/сутки	225 мг/сутки	300 мг/сутки
	100 мг/сутки	100 мг/сутки	150 мг/сутки	200 мг/сутки

Добавление лекарственных препаратов, которые НЕ ингибируют и НЕ индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина (см. раздел 4.5):

Режим дозирования следует использовать, при добавлении других лекарственных препаратов, не ингибирующих и не индуцирующих в значительной степени глюкуронирование ламотриджина.	Следует поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе повышения доз (200 мг/сутки; диапазон доз 100-400 мг/сутки).
---	--

Примечание: у пациентов, принимающих лекарственные препараты, в отношении которых в настоящее время нет информации о фармакокинетических взаимодействиях с ламотриджином (см. раздел 4.5), следует использовать лечебный режим, аналогичный тому, который рекомендуется при комбинированной терапии с вальпроатом.

Отмена ламотриджина у пациентов с биполярным расстройством

В клинических испытаниях не было отмечено увеличения частоты, усугубления тяжести или появления новых видов нежелательных реакций после резкого прекращения приема ламотриджина при сравнении с группой плацебо. Поэтому пациенты могут прекращать прием ламотриджина сразу, без ступенчатого уменьшения дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Лекарственный препарат Ламотриджин ФТ не рекомендуется использовать у детей и подростков младше 18 лет с биполярным расстройством, так как в рандомизированном исследовании отмены ламотриджина продемонстрирована незначительная эффективность и выявлено увеличение частоты случаев возникновения суицидальности (см. раздел 4.4).

Общие рекомендации в отношении режима дозирования ламотриджина у особых групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

Использование комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в 2 раза, что приводит к уменьшению концентрации ламотриджина. После титрования могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (вплоть до величины, в 2 раза большей, чем величина исходной поддерживающей дозы), чтобы достичь максимального терапевтического эффекта. При схеме применения, которая включает недельный перерыв

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

в приеме контрацептива, наблюдалось двукратное увеличение концентрации ламотриджина в течение недели указанного перерыва. Нельзя исключить вероятность возникновения дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому следует рассмотреть возможность назначения схемы контрацепции, не требующей недельного перерыва в приеме, в качестве схемы первой линии (например, гормональные контрацептивы с непрерывным режимом приема или использование негормональных методов; см. разделы 4.4 и 4.5).

Начало приема гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающих индукторы глюкуронирования ламотриджина

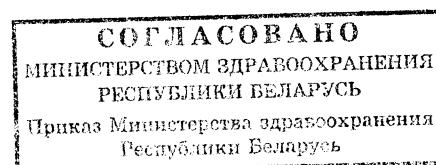
В большинстве случаев необходимо увеличивать поддерживающую дозу ламотриджина; поддерживающая доза может возрасти вплоть до величины, в 2 раза большей, чем величина исходной дозы (см. разделы 4.4 и 4.5). От момента начала приема гормонального контрацептива рекомендуется увеличивать дозу ламотриджина на 50-100 мг/сутки каждую неделю, учитывая при этом индивидуальный клинический ответ. Не следует превышать этот темп увеличения дозы, за исключением тех случаев, когда клинический ответ требует более интенсивного повышения дозы. Целесообразно произвести измерение концентраций ламотриджина до и после начала приема гормональных контрацептивов; это позволит подтвердить, что концентрация ламотриджина поддерживается на исходном уровне. При необходимости дозу следует корректировать. У женщин, схема контрацепции у которых включает недельный перерыв в приеме контрацептива (одна неделя неактивного лечения), следует производить мониторинг уровня ламотриджина в сыворотке крови в течение 3-й недели активной терапии, то есть в интервале с 15 по 21 день цикла приема контрацептива. Поэтому следует рассмотреть возможность назначения схемы контрацепции, не требующей недельного перерыва в приеме, в качестве схемы первой линии (например, гормональные контрацептивы с непрерывным режимом приема или использование негормональных методов; см. разделы 4.4 и 4.5).

Прекращение приема гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающих индукторы глюкуронирования ламотриджина

В большинстве случаев необходимо снижение поддерживающей дозы ламотриджина вплоть до уменьшения на 50% (см. разделы 4.4 и 4.5). Рекомендуется уменьшать суточную дозу ламотриджина постепенно, на 50-100 мг каждую неделю (в таком темпе, чтобы каждую неделю доза уменьшалась не более чем на 25% от текущей общей суточной дозы) в течение 3 недель, если клинический ответ не предполагает иное. Может быть целесообразным измерение концентраций ламотриджина в сыворотке крови до и после прекращения приема гормональных контрацептивов; это позволит подтвердить, что концентрация ламотриджина поддерживается на исходном уровне. У женщин, которые хотят прекратить использование гормональных контрацептивов, схема приема которых включает в себя одну неделю неактивного лечения (в течение 1 недели гормональный контрацептив не принимается), следует производить мониторинг уровня ламотриджина в сыворотке крови в течение 3-й недели активной терапии, то есть в интервале с 15 по 21 день цикла приема контрацептива. Образцы биоматериала для определения уровней ламотриджина после окончательного прекращения приема контрацептива не следует брать в течение первой недели после окончания применения.

Начало приема ламотриджина у пациентов, которые уже принимают гормональные контрацептивы

В данной ситуации следует ориентироваться на рекомендации по повышению доз, указанные в таблицах выше.



2786Б-2020

Начало и прекращение приема гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и ПРИНИМАЮЩИХ индукторы глюкуронирования ламотриджина

Возможно, коррекция рекомендуемых поддерживающих доз ламотриджина не понадобится.

Использование совместно с атазанавиром/ритонавиром

Нет необходимости в коррекции рекомендуемых режимов повышения доз ламотриджина, когда ламотриджин назначается пациентам, которые уже принимают атазанавир/ритонавир.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронирования, может понадобиться:

- увеличение дозы ламотриджина, когда назначается сопутствующий прием атазанавира/ритонавира, либо
- уменьшение дозы ламотриджина при прекращении приема атазанавира/ритонавира.

Следует производить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до и в течение 2-х недель после начала или прекращения приема атазанавира/ритонавира; это позволит определить, нуждается ли пациент в коррекции дозы ламотриджина (см. раздел 4.5).

Использование совместно с лопинавиром/ритонавиром

Нет необходимости в коррекции рекомендуемых режимов повышения доз ламотриджина, когда ламотриджин назначается пациентам, которые уже принимают лопинавир/ритонавир.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронирования, может понадобиться:

- увеличение дозы ламотриджина, когда назначается сопутствующий прием лопинавира/ритонавира, либо
- уменьшение дозы ламотриджина при прекращении приема лопинавира/ритонавира.

Следует производить мониторинг концентрации ламотриджина в плазме крови до и в течение 2-х недель после начала или прекращения приема лопинавира/ритонавира; это позволит определить, нуждается ли пациент в коррекции дозы ламотриджина (см. раздел 4.5).

Пожилые пациенты (старше 65 лет)

Коррекция рекомендуемых режимов дозирования не требуется. Фармакокинетика ламотриджина у данной возрастной категории значительно не отличается от фармакокинетики у непожилых взрослых (см. раздел 5).

Нарушение функции почек

Следует соблюдать осторожность при назначении ламотриджина пациентам с почечной недостаточностью. При подборе начальных доз ламотриджина у пациентов с конечной стадией почечной недостаточности следует учитывать все лекарственные препараты, которые принимаются в качестве сопутствующей терапии; уменьшенные поддерживающие дозы могут оказаться эффективными у пациентов со значительным нарушением функции почек (см. разделы 4.4, 5).

Нарушение функции печени

Величину начальной дозы, величины доз в процессе повышения и величину поддерживающей дозы обычно следует снизить примерно на 50% у пациентов с умеренной степенью (класс В по классификации Чайлда-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелой степенью (класс С по классификации Чайлда-Пью) нарушения функции печени. Темпы повышения доз ламотриджина и величины поддерживающих доз следует корректировать в зависимости от клинического ответа (см. раздел 5).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

4.3. Противопоказания

Известная повышенная индивидуальная чувствительность к действующему веществу и/или к любому из вспомогательных компонентов лекарственного препарата (см. раздел 6.1).

Лекарственный препарат Ламотриджин ФТ не должен применяться у детей, у которых рассчитанная по массе тела разовая терапевтическая доза меньше 25 мг, то есть меньше минимальной дозировки лекарственного препарата Ламотриджин ФТ (см. раздел 4.2).

4.4. Особые указания и меры предосторожности

Кожная сыпь

Отмечены нежелательные кожные реакции; обычно они развивались в первые 8 недель от начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев сыпь выражена незначительно и самостоятельно проходит. Однако имеются сообщения и о появлении тяжелых сыпей, что требовало госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина; данные реакции включали такие потенциально угрожающие жизни поражения, как синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами. Сообщалось о том, что сыпь также может быть одним из симптомов синдрома гиперчувствительности, характеризующегося вариабельным комплексом системных проявлений (см. раздел 4.8).

При проведении исследований с участием взрослых, принимавших ламотриджин с соблюдением рекомендованного режима дозирования, частота встречаемости тяжелых кожных сыпей у пациентов с эпилепсией составила примерно 1/500 (то есть, тяжелая сыпь возникала у 1 из 500 пациентов). Приблизительно в половине из этих случаев был диагностирован синдром Стивенса-Джонсона (частота встречаемости 1/1000). В клинических испытаниях частота встречаемости тяжелых поражений у пациентов с биполярным расстройством, принимавших ламотриджин, составила примерно 1/1000.

У детей риск возникновения тяжелых кожных сыпей выше, чем у взрослых. Доступная информация из ряда исследований указывает на то, что частота встречаемости кожных сыпей, возникновение которых требует госпитализации, составляет от 1/300 до 1/100 у детей с эпилепсией.

Начальные проявления сыпи у детей при первичной оценке могут быть ошибочно расценены как симптом инфекционного заболевания. Необходимо помнить, что сыпь и лихорадка, возникшие у детей в первые 8 недель от начала терапии ламотриджином, могут являться нежелательными реакциями, связанными с применением лекарственного препарата.

В целом, представляется, что риск возникновения сыпи в значительной степени связан с:

- высокими стартовыми дозами ламотриджина, превышением рекомендуемых темпов при наращивании доз ламотриджина (см. раздел 4.2);
- сопутствующим применением вальпроата (см. раздел 4.2).

Требуется соблюдать осторожность при ведении терапии ламотриджином у пациентов, у которых уже возникали аллергические реакции или сыпь в связи с приемом других противоэпилептических препаратов. Отмечалось, что у таких пациентов частота возникновения нетяжелой сыпи после лечения ламотриджином была приблизительно в 3 раза выше, чем у пациентов, у которых в анамнезе указанные явления отсутствовали.

Если у любого пациента (как взрослого, так и ребенка) появляется сыпь, необходимо незамедлительно оценить его состояние. Прием ламотриджина нужно немедленно прекратить во всех случаях, за исключением тех, где точно установлено, что возникновение сыпи не связано с применением ламотриджина. В дальнейшем рекомендуется не возобновлять лечение ламотриджином у пациентов, которые ранее прекратили его прием в связи с появлением сыпи в ответ на прием лекарственного препарата; решение о возобновлении лечения у таких пациентов может быть принято

27865-2020

только тогда, когда ожидаемая от лечения польза однозначно преобладает над потенциальными рисками. Если у пациента в связи с приемом ламотриджина развивается синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, возобновление применения ламотриджина в дальнейшем запрещено в любом случае.

Сообщалось о том, что сыпь также может быть одним из симптомов синдрома гиперчувствительности, характеризующегося варибельным комплексом системных симптомов, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови и печени и асептический менингит (см. раздел 4.8). Данный синдром может иметь различную клиническую тяжесть и может, в редких случаях, приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и полиорганной недостаточности. Важно помнить о том, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже на фоне отсутствия сыпи. Если указанные симптомы и признаки обнаруживаются у пациента, необходимо незамедлительно оценить его состояние и, если альтернативная причина возникших патологических явлений не может быть установлена, прекратить прием ламотриджина.

В большинстве случаев после прекращения приема лекарственного препарата асептический менингит являлся обратимым явлением. Однако в ряде случаев асептический менингит развивался вновь после попытки возобновления терапии ламотриждином. Возобновление лечения приводило к быстрому возврату симптомов, которые часто имели более тяжелую выраженность. Лечение ламотриждином не следует возобновлять у пациентов, которые ранее прекратили его прием из-за асептического менингита, развитие которого было связано с терапией ламотриждином.

Также были получены сообщения о реакциях фоточувствительности, связанных с применением ламотриджина (см. раздел 4.8). В некоторых случаях реакция возникала при приеме высоких доз (400 мг и более), при повышении дозы или при увеличении рекомендованных темпов повышения дозы. При подозрении на развитие реакции фоточувствительности, связанной с применением ламотриджина, (например, сильного солнечного ожога), необходимо прекратить терапию препаратом. Если продолжение лечения ламотриждином считается клинически обоснованным, пациенту следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света и искусственного УФ-излучения и использовать защитные средства (например, защитную одежду и солнцезащитный крем).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

У пациентов, принимающих ламотриджин, были зарегистрированы случаи развития ГЛГ (см. раздел 4.8). ГЛГ характеризуется клиническими признаками и симптомами, такими как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопении, повышение сывороточной концентрации ферритина, гипертриглицеридемия и нарушения функции печени и свертывания крови. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения. ГЛГ может представлять угрозу для жизни.

Пациентов следует проинформировать о симптомах, ассоциируемых с ГЛГ, а также о необходимости срочно обратиться к врачу, если у них появились схожие симптомы во время приема ламотриджина.

Необходимо срочно обследовать пациентов, у которых развиваются указанные признаки и симптомы, и рассмотреть диагноз ГЛГ. Следует прекратить терапию ламотриждином, если альтернативная этиология не может быть установлена.

Клиническое ухудшение и суицидальный риск

Суицидальная направленность мышления и суицидальное поведение отмечались у пациентов, которые принимали противосудорожные препараты по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения противосудорожных препаратов также показал незначительное увеличение риска возникновения суицидальных мыслей и суицидального поведения. Механизм формирования указанного риска неизвестен; опираясь на доступную

27865-2020

информацию, нельзя исключить возможность повышения риска и при приеме ламотриджина.

Поэтому необходимо наблюдать за пациентами на предмет появления признаков суицидальной направленности мышления и суицидального поведения и решать вопрос о назначении надлежащего лечения. Следует проинформировать пациентов (и лиц, которые осуществляют за ними уход) о необходимости обращения за квалифицированной помощью в случае появления признаков суицидальных мыслей или суицидального поведения.

У пациентов с биполярным расстройством усугубление депрессивных симптомов и/или возникновение проявлений суицидальности могут произойти независимо от того, принимают они лекарственные препараты для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин, или нет. Поэтому за пациентами, получающими Ламотриджин ФТ для лечения биполярного расстройства, необходимо тщательно наблюдать на предмет клинического ухудшения (включая развитие новых симптомов) и возникновения проявлений суицидальности, особенно в начале курса лечения или в периоды изменения величины дозы. У отдельных пациентов риск возникновения суицидальных мыслей или суицидальных попыток может быть более высок; в группу таких пациентов входят:

- лица с суицидальными мыслями или суицидальным поведением в анамнезе;
- молодые взрослые пациенты;
- лица с сильно выраженной суицидальной направленностью мышления до момента начала лечения.

За указанными пациентами необходимо производить тщательное наблюдение в процессе лечения.

В отношении пациентов, у которых наступило клиническое ухудшение (включая развитие новых симптомов) и/или у которых возникли суицидальные мысли/поведение, особенно если данные симптомы тяжелые, начались внезапно или ранее у пациента не отмечались, следует рассмотреть вопрос насчет изменения терапевтического режима, в том числе рассмотреть возможность отмены лекарственного препарата.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Использование комбинации этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) увеличивает клиренс ламотриджина приблизительно в 2 раза, что приводит к уменьшению уровней ламотриджина (см. раздел 4.5). Снижение уровней ламотриджина может сопровождаться утратой контроля над припадками. В большинстве случаев после титрования потребуются более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (вплоть до повышения исходной поддерживающей дозы в 2 раза), чтобы достигнуть максимального терапевтического ответа. При прекращении приема гормонального контрацептива (например, у женщин, схема контрацепции у которых включает недельный перерыв в приеме контрацептива) может происходить снижение клиренса ламотриджина в 2 раза. Возникшие в связи с этим увеличенные концентрации ламотриджина могут привести к развитию дозозависимых нежелательных реакций. Учитывая эту информацию, за пациентками необходимо тщательно наблюдать.

У женщин, которые еще не принимали какой-либо индуктор глюкуронирования ламотриджина и которые принимают гормональный контрацептив по схеме, предусматривающей недельный перерыв в гормональной терапии (1 неделя неактивного лечения), будут наблюдаться постепенные преходящие повышения уровней ламотриджина в течение указанной недели перерыва (см. раздел 4.2). Такая вариабельность уровней ламотриджина может привести к развитию нежелательных реакций. Поэтому следует рассмотреть возможность назначения схемы контрацепции, не требующей недельного перерыва в приеме, в качестве схемы первой линии (например, гормональные контрацептивы с непрерывным режимом приема или использование негормональных методов).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

Взаимодействия между другими пероральными контрацептивами и ламотриджином, а также между лекарственными препаратами заместительной гормональной терапии и ламотриджином не изучались. Однако допускается, что указанные лекарственные препараты могут подобным описанному выше образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

В исследовании взаимодействия с участием 16 здоровых добровольцев (женщин) было показано, что при назначении ламотриджина совместно с гормональным контрацептивом (комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел) наблюдается незначительное увеличение клиренса левоноргестрела и изменения концентраций фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови (см. раздел 4.5). Влияние данных изменений на овуляторную активность яичников не известно. Однако нельзя исключить возможность того, что такие изменения приведут к снижению эффективности контрацептивов у некоторых пациенток, принимающих гормональные лекарственные препараты на фоне терапии ламотриджином. Поэтому пациенток следует предупредить о необходимости незамедлительно сообщать об изменениях в характере менструального цикла, в том числе о внезапных внеочередных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее действие на редуктазу дигидрофолиевой кислоты. Поэтому существует вероятность изменений метаболизма фолата в процессе длительной терапии ламотриджином (см. раздел 4.6). Однако при продолжительном применении у человека ламотриджин не индуцировал значительных изменений концентрации гемоглобина, величины MCV (средний объем эритроцита), концентраций фолата в сыворотке крови или в эритроцитах при длительности приема до 1 года либо изменений концентрации фолата в эритроцитах при длительности приема до 5 лет.

Почечная недостаточность

В исследованиях при однократном приеме ламотриджина пациентами с конечной стадией почечной недостаточности не наблюдалось значительных изменений концентрации ламотриджина в плазме крови. Однако предполагается кумуляция глюкуронидного метаболита: поэтому необходимо проявлять осторожность при проведении терапии ламотриджином у пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, которые принимают другие препараты, содержащие ламотриджин

Лекарственный препарат Ламотриджин ФТ не следует назначать пациентам, которые в текущее время принимают любые другие препараты, содержащие ламотриджин, без тщательного анализа соотношения пользы от увеличения поступления ламотриджина в организм и риска увеличения вероятности возникновения нежелательных реакций.

Развитие детей

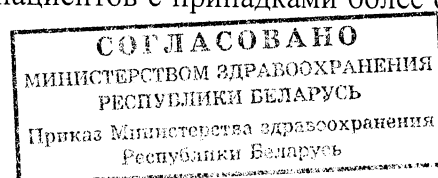
Нет информации о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание и развитие когнитивной, эмоциональной, поведенческой сфер у детей.

Эпилепсия

Резкое прекращение приема противоэпилептических препаратов, в том числе ламотриджина, может спровоцировать рецидив приступов. Дозу ламотриджина следует уменьшать постепенно в течение 2 недель. Исключение составляют случаи, когда по соображениям безопасности требуется резкая отмена ламотриджина, например, при возникновении сыпи.

В литературе есть доклады о том, что тяжелые судорожные припадки, включая эпилептический статус, могут привести к рабдомиолизу, полиорганной дисфункции и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию. В таких ситуациях иногда отмечался летальный исход. Подобные случаи описаны и в связи с использованием ламотриджина.

Вместо улучшения состояния (снижения частоты приступов) может наблюдаться клинически значимое учащение приступов. У пациентов с припадками более одного типа



необходимо тщательно оценить соотношение пользы от контроля за припадками одного типа и вреда, связанного с любыми отмечающимися ухудшениями в течении припадков других типов.

Ламотриджин может усугубить миоклонические судороги.

Есть предположение о том, что эффекты при применении ламотриджина в комбинации с индукторами ферментов менее выражены, чем при применении ламотриджина в комбинации с противоэпилептическими препаратами, не обладающими способностью индуцировать ферменты. Причина данного явления не ясна.

Пациента следует проинформировать, что лекарственный препарат Ламотриджин ФТ не следует самостоятельно заменять на другой генерический или оригинальный препарат ламотриджина. Это может привести к потере контроля над судорогами. Переводить пациента на другой препарат на основе ламотриджина следует с осторожностью и при этом обеспечить должное наблюдение в течение первых 4 недель или более, при необходимости.

У детей при применении ламотриджина для лечения типичных абсансов эффективность терапии может поддерживаться не у всех пациентов.

Биполярное расстройство

У детей и подростков (младше 18 лет) с большим депрессивным расстройством и другими психическими нарушениями терапия антидепрессантами связана с повышенным риском развития суицидального мышления и суицидального поведения.

Синдром Бругада

У некоторых пациентов, принимавших ламотриджин, была обнаружена аритмогенная активность препарата, а именно изменения интервала ST-T и появление на ЭКГ типичной картины синдрома Бругада. Возможность применения ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада следует тщательно взвесить.

Нарушения сердечного ритма и проводимости

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

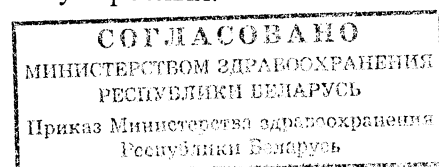
У пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца необходимо тщательно оценить соотношение ожидаемой пользы применения ламотриджина к возможному риску развития серьезных аритмий и / или смерти. Совместный прием с другими лекарственными препаратами, блокирующими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

Вспомогательные вещества

Препарат Ламотриджин ФТ содержит лактозу. Пациентам с такими редкими наследственными нарушениями, как непереносимость галактозы, дефицит лактазы, мальабсорбция глюкозы-галактозы, не следует принимать данный лекарственный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействий проводились только у взрослых.



27865-2020

Было установлено, что УДФ-глюкуронилтрансферазы являются ферментами, ответственными за метаболизм ламотриджина. Отсутствуют данные, свидетельствующие о том, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование окислительных печеночных ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных средств. Возникновение взаимодействий между ламотриджином и лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием ферментов системы цитохрома P₄₅₀, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм. Но данный эффект проявляется в незначительной степени; маловероятно, что он имеет существенную клиническую значимость. В таблице 6 представлены виды взаимодействия при совместном приеме ламотриджина и других лекарственных препаратов.

Таблица 6. Влияние других лекарственных препаратов на глюкуронирование ламотриджина.

Лекарственные препараты, которые в значительной степени ингибируют глюкуронирование ламотриджина	Лекарственные препараты, которые в значительной степени индуцируют глюкуронирование ламотриджина	Лекарственные препараты, которые не ингибируют и не индуцируют в значительной степени глюкуронирование ламотриджина
Вальпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир/ритонавир	Топирамат
	Комбинация этинилэстрадиол/левоноргес трел**	Зонисамид
	Атазанавир/ритонавир*	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол

*Рекомендации по режиму дозирования представлены в разделе 4.2.

**Взаимодействия между другими пероральными контрацептивами и ламотриджином, а также между лекарственными препаратами заместительной гормональной терапии и ламотриджином не изучались. Однако допускается, что указанные лекарственные препараты могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина (см. разделы 4.2 и 4.4).

Взаимодействия с другими противоэпилептическими средствами

Вальпроат, который ингибирует глюкуронирование ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает среднее значение периода полувыведения ламотриджина примерно в 2 раза. При назначении ламотриджина пациентам, принимающим вальпроат, следует подобрать соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

Некоторые противоэпилептические средства (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон) индуцируют печеночные ферменты, вовлеченные в метаболизм лекарственных средств. Такие противоэпилептические средства индуцируют глюкуронирование ламотриджина и усиливают его метаболизм. При назначении ламотриджина пациентам, принимающим фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или примидон, следует подобрать соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

Сообщалось о более частом развитии симптомов со стороны центральной нервной системы, включая головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту, у

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАЩЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

пациентов, которые принимали карбамазепин с ламотриджином, чем у пациентов, которые принимали другие противоэпилептические средства с ламотриджином. Данные симптомы обычно исчезают, если уменьшить дозу карбамазепина. Подобный эффект отмечался в исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев, которые принимали ламотриджин и окскарбазепин; однако уменьшение дозы здесь не изучалось.

В литературе есть информация о том, что уровни ламотриджина уменьшались, когда ламотриджин применялся в комбинации с окскарбазепином. Однако в проспективном исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев, которым назначались ламотриджин в дозе 200 мг и окскарбазепин в дозе 1200 мг, окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина. Поэтому при назначении ламотриджина пациентам, принимающим окскарбазепин, следует использовать режим дозирования ламотриджина, аналогичный тому, который применяется при комбинированной терапии с ламотриджином БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

В исследовании с участием здоровых добровольцев при совместном применении фелбамата (1200 мг 2 раза в сутки) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не было выявлено клинически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина.

На основании ретроспективного анализа уровней действующих веществ в плазме крови пациентов, принимавших ламотриджин как С габапентином, так и БЕЗ габапентина, представляется, что габапентин не изменяет предполагаемый клиренс ламотриджина.

Потенциальные взаимодействия между леветирацетамом и ламотриджином оценивались посредством определения концентраций обоих действующих веществ в сыворотке крови в процессе плацебо-контролируемых клинических испытаний. Полученные данные указывают на то, что ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама и леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина.

Параллельный прием прегабалина (200 мг 3 раза в сутки) не оказывал влияния на равновесные минимальные плазменные концентрации ламотриджина. Фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином отсутствуют.

Прием топирамата не изменял величины плазменных концентраций ламотриджина. Прием ламотриджина на 15% увеличивал концентрации топирамата.

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

Хотя сообщалось об изменениях плазменных концентраций других противоэпилептических средств, в контролируемых исследованиях не было выявлено доказательств того, что ламотриджин влияет на плазменные концентрации совместно принимаемых противоэпилептических средств. Данные *in vitro* исследований указывают на то, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические средства из связей с белками.

Взаимодействия с другими психотропными средствами

У здоровых лиц фармакокинетика лития после приема 2 г безводного лития глюконата, который назначался 2 раза в сутки в течение 6 дней, не изменялась вследствие параллельного назначения ламотриджина в дозе 100 мг/сутки.

Многократные пероральные дозы бупропиона не оказывали статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывали только небольшое увеличение AUC глюкуронида ламотриджина.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг уменьшал AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 24% и на 20% соответственно. Как правило, не ожидается, что влияние этого изменения будет клинически значимым. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

СОГЛАСОВАНО МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ Приказ Министерства здравоохранения Республики Беларусь
--

27865-2020

Многократные пероральные дозы ламотриджина 400 мг/сутки не оказывали клинически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы рисперидона (2 мг) у 14 здоровых взрослых добровольцев. После совместного назначения 2 мг рисперидона и ламотриджина 12 из 14 добровольцев отметили возникновение сонливости. В то же время из 20 человек, принимавших только рисперидон, сонливость возникла у 1 человека; в группе, принимавшей только ламотриджин, не было зарегистрировано ни одной реакции в виде сонливости.

В одном из исследований 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством I типа получали ламотриджин в установленном режиме (100-400 мг/сутки). Параллельно пациенты принимали арипипразол; его доза увеличивалась от 10 мг/сутки до целевой 30 мг/сутки в течение 7 дней, в течение последующих 7 дней целевая доза принималась 1 раз в сутки. Наблюдалось уменьшение $C_{\max}$ и AUC ламотриджина в среднем примерно на 10%. Не ожидается, что влияние этого изменения будет клинически значимым.

В исследованиях *in vitro* показано, что образование основного метаболита ламотриджина – 2-N-глюкуронида – в минимальной степени подавлялось посредством коинкубации с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, галоперидолом или лоразепамом. Данные эксперименты также указали на то, что подавление метаболизма ламотриджина посредством клозапина, флуоксетина, фенелзина, рисперидона, сертралина или тразодона маловероятно. Результаты исследования метаболизма буфуралола с использованием препаратов микросом печени человека дали основание предполагать, что ламотриджин не снижает клиренс лекарственных средств, которые метаболизируются преимущественно с участием CYP2D6.

Взаимодействия с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 добровольцев женского пола применение 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела (в составе комбинированного орального контрацептива) приводило к примерно двукратному увеличению клиренса ламотриджина, принятого внутрь, следствием чего являлось снижение AUC и $C_{\max}$ ламотриджина в среднем на 52% и 39% соответственно. Сывороточные концентрации ламотриджина увеличивались в течение недели неактивного лечения (когда контрацептив не принимался); причем концентрации ламотриджина, измеренные в конце недели неактивного лечения перед введением следующей дозы, были в среднем приблизительно в 2 раза выше, чем в процессе параллельного приема ламотриджина и орального контрацептива в период активного лечения (см. раздел 4.4). Корректировать рекомендуемые режимы повышения доз ламотриджина исключительно в связи с приемом гормонального контрацептива не требуется. Однако в большинстве случаев необходимо увеличивать или уменьшать поддерживающую дозу ламотриджина в периоды начала или прерывания приема гормональных контрацептивов (см. раздел 4.2).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 добровольцев женского пола ламотриджин после установления равновесной концентрации на фоне приема дозы 300 мг не оказывал влияния на фармакокинетику этинилэстрадиола, входящего в состав комбинированного орального контрацептива. В то же время наблюдалось незначительное увеличение клиренса левоноргестрела (также входящего в состав комбинированного контрацептива), вследствие чего AUC и $C_{\max}$ левоноргестрела снижались в среднем на 19% и на 12% соответственно. Результаты измерений сывороточных концентраций фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов, эстрадиола в процессе исследования указали на некоторое ослабление супрессии гормональной активности яичников у отдельных женщин. В то же время результаты измерений сывороточных концентраций прогестерона указали на отсутствие гормональных признаков овуляции у всех 16 женщин. Влияние незначительного увеличения клиренса левоноргестрела и изменений сывороточных концентраций фолликулостимулирующего и

27865-2020

лютеинизирующего гормонов на овуляторную активность яичников не известно (см. раздел 4.4). Эффекты других доз ламотриджина (не 300 мг/сутки) не изучались; также не проводились исследования взаимодействий с другими гормональными лекарственными препаратами для женщин.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

В исследовании с участием 10 добровольцев мужского пола рифампицин увеличивал клиренс ламотриджина и уменьшал период полувыведения ламотриджина вследствие индукции ферментов печени, ответственных за глюкуронирование. У пациентов, принимающих параллельно рифампицин, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

У здоровых добровольцев применение лопинавира/ритонавира приблизительно вдвое уменьшало плазменные концентрации ламотриджина, возможно, посредством индукции глюкуронирования. У пациентов, принимающих параллельно лопинавир/ритонавир, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

У здоровых взрослых добровольцев применение атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг в течение 9 дней) уменьшало плазменные AUC и C_{max} ламотриджина (однократная доза 100 мг) в среднем на 32% и на 6% соответственно. У пациентов, принимающих параллельно атазанавир/ритонавир, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

Данные, полученные в *in vitro* исследованиях, демонстрируют, что ламотриджин (но не метаболит 2-N-глюкуронид) является ингибитором транспортной системы органических катионов OAT2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин – ингибитор OAT2 с величиной IC_{50} , равной 53,8 мкмоль. Совместное назначение ламотриджина и лекарственных препаратов, выводимых через почки и являющихся субстратами OAT2 (например, метформин, габапентин и варениклин), может приводить к увеличению плазменных уровней указанных лекарственных препаратов. Клиническая значимость данного факта однозначно не определена. Тем не менее, следует соблюдать осторожность при совместном назначении ламотриджина и указанных лекарственных препаратов.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Общий риск, связанный с приемом противоэпилептических лекарственных препаратов

Женщинам детородного возраста необходимо получить консультацию специалиста. Решение о назначении и применении противоэпилептических лекарственных препаратов должно быть пересмотрено, если женщина планирует беременность. У женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, следует избегать резкой отмены противоэпилептической терапии, так как это может привести к внезапным припадкам, что может иметь серьезные последствия для женщины и эмбриона/плода. Во всех случаях предпочтение следует отдавать монотерапии, поскольку применение комбинации противоэпилептических средств может быть связано с более высоким риском врожденных пороков развития, чем применение монотерапии (в зависимости от лекарственных препаратов, используемых в комбинированной схеме).

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Беременность

Обширный опыт применения монотерапии ламотриджином в течение первого триместра беременности (более 8700 случаев) не указывает на значительное повышение риска возникновения крупных врожденных пороков развития, включая расщелины в полости рта. В исследованиях на животных продемонстрировано токсическое влияние ламотриджина на развитие.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

Если применение ламотриджина в период беременности считается необходимым, рекомендуется назначить минимальную возможную терапевтическую дозу.

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее действие на редуктазу дигидрофолиевой кислоты. Поэтому теоретически ламотриджин может повысить риск нарушений развития эмбриона/плода посредством снижения уровня фолиевой кислоты. Необходимо рассмотреть вопрос о целесообразности приема фолиевой кислоты в период планирования беременности и в ранние сроки беременности.

Физиологические изменения, происходящие в течение беременности, могут оказать влияние на уровни ламотриджина и/или на его терапевтический эффект. Сообщалось о снижении уровней ламотриджина в плазме крови в период беременности, что создавало потенциальный риск потери контроля над припадками. После родов концентрации ламотриджина могут быстро возрасти, что повышает риск проявления дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому следует тщательно контролировать концентрации ламотриджина в сыворотке крови до, в течение и после беременности, в том числе в ближайший период после родов. При необходимости дозу лекарственного средства следует корректировать, чтобы поддерживать концентрацию действующего вещества в сыворотке крови на том же уровне, что и до беременности, либо корректировать, ориентируясь на терапевтический эффект. Кроме того, нужно тщательно наблюдать пациенток после родов на предмет возникновения дозозависимых нежелательных реакций.

Лактация

Ламотриджин проникает в грудное молоко в высоковариабельных количествах; общий уровень ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может составлять примерно до 50% от уровня в организме матери. Поэтому у некоторых детей концентрации ламотриджина в сыворотке крови могут достигать тех уровней, при которых проявляются его фармакологические эффекты. У ограниченной группы детей не наблюдалось развития нежелательных реакций.

Необходимо оценить соотношение потенциальной пользы от продолжения грудного вскармливания и потенциального риска нежелательных реакций, которые могут проявиться у ребенка. Если принято решение о продолжении грудного вскармливания на фоне лечения ламотриджином, следует тщательно наблюдать за детьми на предмет развития нежелательных реакций.

Фертильность

В исследованиях на животных не выявлено нарушений фертильности в связи с введением ламотриджина.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с другими движущимися механизмами

Так как существуют индивидуальные особенности в ответе на применение любых противоэпилептических средств, пациентам, принимающим препарат Ламотриджин ФТ для лечения эпилепсии, необходимо проконсультироваться с врачом насчет проблемных вопросов, связанных с вождением и работой с движущимися механизмами при эпилепсии. Исследования влияния на способность управлять автомобилем или другими движущимися механизмами не проводились. В двух исследованиях с участием добровольцев показано, что влияние ламотриджина на тонкость контролируемой зрением двигательной координации, движение глаз, равновесие тела, а также субъективные седативные эффекты не отличались от плацебо. В клинических испытаниях с использованием ламотриджина сообщалось о появлении таких нежелательных неврологических реакций, как головокружение и диплопия. Поэтому пациентов следует проинформировать о том, что всегда необходимо оценивать, как терапия ламотриджином влияет на их самочувствие, перед тем как приступать к управлению автомобилем или к работе с другими движущимися механизмами. Следует принимать во внимание возможность развития

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

нежелательных реакций (см. раздел 4.8), которые могут оказать влияние на способность управлять автомобилем или другими движущимися механизмами.

Решение насчет возможности управлять автомобилем или другими движущимися механизмами при применении ламотриджина необходимо принимать только совместно с лечащим врачом.

4.8. Нежелательные реакции

Информация о нежелательных реакциях при применении ламотриджина для лечения эпилепсии и биполярного расстройства основана на доступных данных, полученных при проведении контролируемых клинических испытаний и в процессе клинического применения.

Частота встречаемости определялась в ходе контролируемых клинических испытаний при монотерапии эпилепсии (реакции обозначены значком *) и лечении биполярного расстройства (реакции обозначены значком **). Если частота нежелательных реакций при применении ламотриджина для лечения эпилепсии и для лечения биполярного расстройства в ходе клинических испытаний отличалась, фиксировалась более высокая частота (худший вариант). Частота тех нежелательных реакций, в отношении которых недоступна информация из контролируемых клинических испытаний, определялась на основании опыта другого клинического применения.

Частота возникновения нежелательных реакций оценивается по следующей схеме: очень часто ($\geq 1/10$); часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10000$); частота неизвестна (частота не может быть определена на основе имеющихся данных). Также нежелательные реакции распределены в соответствии с системно-органной классификацией (см. таблицу 7).

Таблица 7. Профиль нежелательных реакций, развитие которых возможно при применении ламотриджина.

1	Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
	Очень часто	Кожная сыпь ¹ , *, **
	Нечасто	Алоpecia, реакция фотосенсибилизации
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона**
	Очень редко	Токсический эпидермальный некролиз, лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами
2	Нарушения со стороны иммунной системы	
	Очень редко	Синдром гиперчувствительности ² (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание (ДВС), полиорганная недостаточность)
3	Нарушения психики	
	Часто	Агрессивность, раздражительность
	Очень редко	Спутанность сознания, галлюцинации, тики
	Частота неизвестна	Кошмарные сновидения
4	Нарушения со стороны нервной системы	
	Очень часто	Головная боль**
	Часто	Сонливость*, **, головокружение*, **, тремор*, бессонница*, возбужденное состояние**
	Нечасто	Атаксия*
	Редко	Нистагм*, асептический менингит (см. раздел 4.4)
	Очень редко	Неустойчивость походки, двигательные расстройства, усугубление болезни Паркинсона ³ , экстрапирамидные расстройства,

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27.8.65-2020

		хореоатетоз*, увеличение частоты судорожных приступов
5	Нарушения со стороны органа зрения	
	Нечасто	Диплопия*, нечеткость зрения*
	Редко	Конъюнктивит
6	Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
	Часто	Тошнота*, рвота*, диарея*, сухость во рту**
7	Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
	Очень редко	Печеночная недостаточность, дисфункция печени ⁴ , повышение показателей тестов, характеризующих функцию печени
8	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
	Очень редко	Гематологические нарушения ⁵ , включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (см. раздел 4.4)
	Частота неизвестна	Лимфаденопатия ⁵
9	Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани⁶	
	Часто	Артралгия**
	Очень редко	Волчаночноподобные реакции
10	Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
	Частота неизвестна	Тубулоинтерстициальный нефрит, синдром тубулоинтерстициального нефрита с увеитом
11	Общие нарушения и реакции в месте введения	
	Часто	Утомляемость*, боль**, боль в спине**

¹ В клинических испытаниях у взрослых появление кожной сыпи отмечали до 8-12% пациентов, принимавших ламотриджин, и 5-6% пациентов, принимавших плацебо. Появление кожной сыпи приводило к отмене лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, обычно макуло-папулезная по внешнему виду, как правило, появляется в течение 8 недель от начала лечения и проходит после отмены лекарственного препарата (см. раздел 4.4).

Сообщалось о серьезных, потенциально опасных для жизни кожных поражениях, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами. Большинство пациентов выздоравливают после отмены ламотриджина. Однако у некоторых пациентов остаются необратимые рубцы. Также отмечены редкие случаи с летальным исходом (см. раздел 4.4).

В целом, представляется, что риск возникновения сыпи в значительной степени связан с:

- высокими стартовыми дозами ламотриджина, превышением рекомендуемых темпов при наращивании доз ламотриджина (см. раздел 4.2);
- сопутствующим применением вальпроата (см. раздел 4.2).

Сообщалось о том, что сыпь также может быть одним из симптомов синдрома гиперчувствительности, характеризующегося варибельным комплексом системных симптомов (см. в таблице 7 «Нарушения со стороны иммунной системы»).

² Сообщалось о том, что сыпь также может быть одним из симптомов синдрома гиперчувствительности, характеризующегося варибельным комплексом системных проявлений, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица и нарушения со стороны крови и печени. Данный синдром может иметь различную клиническую тяжесть и может, в редких случаях, приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и полиорганной недостаточности. Важно помнить о том, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже на фоне отсутствия сыпи. Если указанные симптомы и признаки обнаруживаются у

27865-2020

пациента, необходимо незамедлительно оценить его состояние и, если альтернативная причина возникших патологических явлений не может быть установлена, прекратить прием ламотриджина.

³Об этих реакциях сообщалось в процессе клинического применения. Было отмечено, что ламотриджин может усугубить симптомы паркинсонизма у пациентов, у которых уже диагностирована болезнь Паркинсона. Также имеются отдельные сообщения о возникновении экстрапирамидных эффектов и хореоатетоза у пациентов без предшествующих нарушений.

⁴Дисфункция печени обычно наблюдается в сочетании с реакциями гиперчувствительности, но в отдельных случаях сообщалось о дисфункции печени в отсутствие явных признаков гиперчувствительности.

⁵Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связаны или могут быть не связаны с синдромом гиперчувствительности (см. в таблице 7 «Нарушения со стороны иммунной системы»).

⁶Отмечались снижение минеральной плотности костной ткани, остеопения, остеопороз и переломы у пациентов, которые длительное время принимали ламотриджин. Механизм, посредством которого ламотриджин оказывает влияние на костный метаболизм, не известен.

Сообщение о нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза-риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях государств-членов Евразийского экономического союза. В Республике Беларусь рекомендуется сообщать о нежелательных реакциях в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов (УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь», <http://www.rceth.by>)).

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки

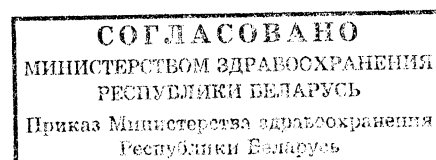
Зарегистрированы случаи одномоментного введения доз, в 10-20 раз превышающих максимальную терапевтическую дозу, при которых в отдельных ситуациях отмечались летальные исходы. Передозировка проявлялась такими симптомами, как нистагм, атаксия, нарушения сознания, припадки grand mal и кома. Также у пациентов при передозировке ламотриджина наблюдалось расширение комплекса QRS на ЭКГ (замедление внутрижелудочковой проводимости). Увеличение длительности комплекса QRS до значений, превышающих 100 мс, может быть связано с более тяжелой токсичностью.

Лечение

В случае передозировки ламотриджина пациента следует госпитализировать и назначить адекватную поддерживающую терапию. При наличии показаний необходимо провести мероприятия, направленные на снижение всасывания лекарственного средства из желудочно-кишечного тракта (например, назначение активированного угля). Дальнейшее ведение пациента определяется клинической ситуацией. Отсутствует опыт применения гемодиализа при лечении передозировки. У 6 добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина выводилось из организма в течение 4-часовой процедуры гемодиализа (см. раздел 5).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства



2786Б-2020

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противоэпилептические средства.**Код АТХ:** N03AX09.**Механизм действия**

Результаты фармакологических исследований дают основание предполагать, что ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов. Кроме того, степень блокады, обеспечиваемой ламотриджином, пропорциональна частоте нервной стимуляции (чем выше частота стимуляции, тем более легко и быстро происходит блокирование). Ламотриджин блокирует продолжительное повторяющееся возбуждение нейронов и высвобождение глутамата (глутамат – нейротрансмиттер, который играет ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Вероятно, указанные эффекты ламотриджина способствуют проявлению его противосудорожных свойств.

Однако, механизмы, посредством которых ламотриджин реализует свое терапевтическое действие при биполярном расстройстве, не установлены, хотя имеется вероятность, что взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами играет важную роль в реализации этого действия.

Фармакодинамические эффекты

В тестах, оценивающих воздействия ламотриджина, фенитоина, диазепама и плацебо на нервную систему было выявлено, что эффекты при приеме 240 мг ламотриджина здоровыми добровольцами не отличались от эффекта плацебо. В то же время 1000 мг фенитоина и 10 мг диазепама значительно ухудшали точность контролируемой зрением двигательной координации и движение глаз, нарушали равновесие тела и вызывали жалобы на проявления седативного эффекта.

В другом исследовании эффекты от приема однократной дозы 600 мг карбамазепина сравнивались с эффектами после приема 150 мг и 300 мг ламотриджина и плацебо. Прием 600 мг карбамазепина вызывал значительное ухудшение точности контролируемой зрением двигательной координации и движений глаз, а также нарушение равновесия тела и увеличение частоты сердечных сокращений. Эффекты, возникающие после приема 150 мг и 300 мг ламотриджина, не отличались от плацебо.

Клиническая безопасность и эффективность у детей в возрасте с 1-го до 24-х месяцев

Эффективность и безопасность ламотриджина при его применении в качестве дополнительной терапии при лечении судорог у пациентов в возрасте 1-24 месяцев были оценены в плацебо-контролируемом с двойным ослеплением небольшом исследовании ламотриджина с последующей его отменой. В исследовании принимали участие 177 субъектов. Доза титровалась подобно тому, как она титровалась у детей от 2-х до 12 лет. Поскольку наименьшая доступная дозировка ламотриджина 2 мг, то в некоторых случаях режим дозирования был скорректирован в ходе титрования (например, прием 2 мг ламотриджина через день в случае, если необходимая доза была менее 2 мг). Концентрации ламотриджина в сыворотке крови измерялись в конце 2-й недели титрования. В дальнейшем дозы снижались или не повышались в случае, если концентрация превышала 0,41 мкг/мл (аналогично ожидаемой концентрации у взрослых в данной временной точке). В конце 2-й недели у некоторых пациентов потребовалось снижение дозы до 90%. 38 пациентов, у которых частота припадков снизилась более, чем на 40%, были в дальнейшем рандомизированы на группы плацебо и дальнейшего приема ламотриджина. У 84% (16 из 19 пациентов) пациентов в группе плацебо и у 58% (11 из 19 пациентов) в группе приема ламотриджина лечение оказалось неэффективным. Разница 26,3% не являлась статистически значимой, 95% доверительный интервал -2,6% < 50,2%, $p=0,07$.

256 пациентов в возрасте от 1 до 24 месяцев принимали ламотриджин в дозах от 1 мг/кг/сутки до 15 мг/кг/сутки продолжительностью до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в данной возрастной группе был схож с таковым у более старших детей. Однако, наблюдалось клинически значимое ухудшение течения припадков ($\geq 50\%$) у детей в возрасте до 2-х лет (26%) по сравнению с детьми старше 2-х лет (14%).

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

Клиническая эффективность и безопасность при лечении синдрома Леннокса-Гасто
Нет данных по применению ламотриджина в качестве монотерапии судорог при лечении синдрома Леннокса-Гасто.

Клиническая эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами

Для изучения эффективности ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством было проведено 2 исследования.

Одно из исследований SCAB2003 было мультицентровым с двойным ослеплением, плацебо- и литий-контролируемым, рандомизированным, в ходе которого оценивалось применение фиксированной дозы ламотриджина для долгосрочной профилактики рецидивов депрессии и/или мании. Субъектами исследования явились пациенты с биполярным расстройством первого типа, у которых недавно или во время включения в исследование наблюдался большой депрессивный эпизод. После стабилизации настроения с применением ламотриджина в качестве монотерапии или дополнительной терапии все субъекты были рандомизированы на 5 групп: группы ламотриджина 50 мг/сутки, 200 мг/сутки и 400 мг/сутки, группа лития (с поддержанием сывороточных уровней лития в диапазоне 0,8-1,1 ммоль/л) и группа плацебо. Исследование длилось до 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой в данном исследовании было время до возникновения необходимости в дополнительной фармакотерапии или электрошоковой терапии.

Другое исследование SCAB2006 имело схожий дизайн, как и исследование SCAB2003. Отличия состояли в том, что субъектами исследования явились пациенты с установленным диагнозом биполярное расстройство, которые недавно перенесли или при включении в исследование имели маниакальный эпизод, и проводилась оценка изменяемой дозы ламотриджина (100-400 мг/сутки).

Результаты исследований SCAB2003 и SCAB2006 представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Итоговые результаты исследований эффективности ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством I типа.

Количество пациентов без рецидива на 76-й неделе исследования						
Критерий включения	Исследование SCAB2003			Исследование SCAB2006		
	Большой депрессивный эпизод			Маниакальный эпизод		
	Ламотриджин	Литий	Плацебо	Ламотриджин	Литий	Плацебо
Отсутствие дополнительного вмешательства	0,22	0,21	0,12	0,17	0,24	0,04
Величина p , логарифмический ранговый критерий	0,004	0,006	-	0,023	0,006	-
Отсутствие депрессии	0,51	0,46	0,41	0,82	0,71	0,40
Величина p , логарифмический ранговый критерий	0,047	0,209	-	0,015	0,167	-
Отсутствие мании	0,70	0,86	0,67	0,53	0,64	0,37
Величина p , логарифмический ранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27865-2020

В результате вспомогательного анализа установлено, что время до возникновения первого депрессивного эпизода было значительно больше, чем в группе плацебо, и время до первого маниакального эпизода, гипомании или смешанного эпизода статистически не отличалось в группе ламотриджина от группы плацебо.

Эффективность ламотриджина в комбинации со стабилизаторами настроения не изучалась.

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

Эффективность и безопасность ламотриджина в качестве дополнительной поддерживающей терапии в данной возрастной группе пациентов изучалась в мультицентровом плацебо-контролируемом, с двойным ослеплением, рандомизированном в параллельных группах исследовании с отменой препарата. Изучалось время отсрочки эпизодов расстройств настроения у девочек и мальчиков (10-17 лет) с биполярным расстройством I типа, у которых была ремиссия или улучшение течения эпизода биполярного расстройства во время лечения ламотриджином в комбинации с нейролептиками или другими препаратами, стабилизирующими настроение. Результат первичного анализа эффективности (время до возникновения биполярного события) не выявил статистической значимости ($p=0,0717$), поэтому эффективность не была продемонстрирована. Оценка безопасности выявила увеличение случаев суицидального поведения в группе ламотриджина: 5% (4 пациента) по сравнению с 0 случаев в группе плацебо (см. раздел 4.2).

Исследование влияния ламотриджина на сердечную проводимость

Не было выявлено клинически значимого влияния приема ламотриджина в дозах до 400 мг/сутки на сердечную проводимость (оценивались интервалы QT (на ЭКГ)) в исследовании с участием здоровых добровольцев.

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта, подвергаясь пресистемному метаболизму в незначительной степени. Максимальные концентрации (C_{max}) в плазме крови достигаются приблизительно через 2,5 часа после приема ламотриджина внутрь. Время до достижения максимальной концентрации (T_{max}) немного увеличивается, если принимать ламотриджин после приема пищи, однако степень всасывания в данном случае остается неизменной. Имеется значительная межиндивидуальная вариабельность в величинах равновесных максимальных концентраций; в то же время, у конкретного индивида величины концентраций отличаются в редких случаях.

Распределение

Связывание с белками плазмы составляет около 55%; очень маловероятно, что отсоединение от плазменных белков приведет к проявлению токсических свойств.

Объем распределения – 0,92-1,22 л/кг.

Метаболизм

Было установлено, что УДФ-глюкуронилтрансферазы являются ферментами, ответственными за метаболизм ламотриджина.

Ламотриджин индуцирует собственный метаболизм в небольшой степени в зависимости от дозы.

Отсутствуют факты, свидетельствующие о том, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических лекарственных препаратов. Доступная информация указывает на то, что возникновение взаимодействий между ламотриджином и лекарственными средствами, которые метаболизируются с участием ферментов системы цитохрома P₄₅₀, маловероятно.

Выведение

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

2786Б-2020

Предполагаемый плазменный клиренс у здоровых лиц составляет приблизительно 30 мл/мин. Клиренс ламотриджина преимущественно метаболический с последующей элиминацией конъюгированного глюкуронидного метаболита с мочой. Менее 10% выводится в неизменном виде с мочой. Только около 2% метаболитов ламотриджина удаляется из организма с фекалиями. Величины клиренса и периода полувыведения ($T_{1/2}$) не зависят от дозы. Предполагаемый период полувыведения ламотриджина из плазмы у здоровых лиц равняется приблизительно 33 ч (диапазон 14-103 ч). В одном из исследований было показано, что у пациентов с синдромом Жильбера среднее значение предполагаемого клиренса уменьшается на 32% по сравнению со значением аналогичного показателя у здоровых людей из контрольной группы; тем не менее, значения клиренса у пациентов с синдромом Жильбера находятся в пределах нормального диапазона, установленного для общей популяции.

На длительность $T_{1/2}$ ламотриджина в значительной степени влияют параллельно принимаемые лекарственные препараты. Среднее значение $T_{1/2}$ уменьшается до примерно 14 ч, когда ламотриджин принимается совместно с лекарственными препаратами, индуцирующими глюкуронирование (например, карбамазепин, фенитоин). Среднее значение $T_{1/2}$ увеличивается до в среднем примерно 70 ч, когда ламотриджин принимается в комбинации с вальпроатом (см. разделы 4.2 и 4.5).

Линейность

Фармакокинетика ламотриджина линейная при приеме однократных доз до 450 мг (это самая высокая доза, протестированная при однократном приеме).

Особые группы пациентов

Дети

Значение клиренса, рассчитанное относительно массы тела, у детей выше, чем у взрослых; наиболее высокие значения отмечены у детей в возрасте до 5 лет. $T_{1/2}$ ламотриджина у детей обычно короче, чем у взрослых. Среднее значение $T_{1/2}$ составляет примерно 7 ч, когда ламотриджин принимается совместно с фермент-индуцирующими лекарственными препаратами (такими как карбамазепин и фенитоин). Среднее значение $T_{1/2}$ увеличивается до 45-50 ч, когда ламотриджин принимается в комбинации с вальпроатом (см. раздел 4.2).

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 был ниже, чем у детей старшего возраста с такой же массой тела, получавших перорально схожие дозы ламотриджина (из расчета на кг массы тела). Среднее значение $T_{1/2}$ составило у детей младше 26 месяцев:

- 23 часа при параллельном приеме лекарственных препаратов, индуцирующих ферменты;
- 136 часов при параллельном приеме вальпроата;
- 38 часов в отсутствие сопутствующего приема индукторов/ингибиторов ферментов.

Отмечена высокая межиндивидуальная вариабельность значений клиренса при пероральном применении у детей в возрасте от 2 до 26 месяцев (47%). Рассчитанные уровни сывороточных концентраций у детей от 2 до 26 месяцев находились, в целом, в том же диапазоне, что и у детей старшего возраста, хотя более высокие значения C_{max} вероятны у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

Пожилые пациенты

Результаты популяционного фармакокинетического анализа данных у пожилых и молодых пациентов с эпилепсией, принимавших участие в одних и тех же исследованиях, указали на то, что клиренс ламотриджина не изменялся в клинически значимой степени. После однократных доз предполагаемый клиренс ламотриджина уменьшался на 12%: от 35 мл/мин у пациентов в возрасте 20 лет до 31 мл/мин у пациентов в возрасте 70 лет. Уменьшение после 48 недель приема составило 10% (от 41 мл/мин у молодых пациентов до 37 мл/мин у пожилых пациентов). Кроме того, фармакокинетика ламотриджина изучалась у 12 здоровых лиц пожилого возраста после введения однократной дозы 150 мг.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОм ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

27865-2020

Определено, что среднее значение клиренса у пожилых лиц (0,39 мл/мин/кг) лежит в пределах диапазона средних значений клиренса (0,31-0,65 мл/мин/кг), установленного по результатам нескольких исследований с участием непожилых взрослых пациентов, которые принимали однократные дозы в диапазоне 30-450 мг.

Нарушение функции почек

12 добровольцам с хронической почечной недостаточностью и еще 6 пациентам, проходившим процедуру гемодиализа, назначался ламотриджин в однократной дозе 100 мг. Средние значения клиренса составили:

- у пациентов с хронической почечной недостаточностью – 0,42 мл/мин/кг;
- у пациентов, находившихся на гемодиализе, в период между процедурами – 0,33 мл/мин/кг;
- у пациентов, находившихся на гемодиализе, в процессе процедуры – 1,57 мл/мин/кг.

У здоровых добровольцев среднее значение клиренса составило 0,58 мл/мин/кг.

Средние величины периодов полувыведения из плазмы были равны:

- у пациентов с хронической почечной недостаточностью – 42,9 ч;
- у пациентов, находившихся на гемодиализе, в период между процедурами – 57,4 ч;
- у пациентов, находившихся на гемодиализе, в процессе процедуры – 13 ч.

У здоровых добровольцев среднее значение периода полувыведения из плазмы составило 26,2 ч.

В среднем, примерно 20% (диапазон 5,6-35,1%) от количества ламотриджина, присутствовавшего в организме, выводилось в течение 4-часового сеанса гемодиализа.

При подборе начальных доз ламотриджина для данной категории пациентов следует учитывать все лекарственные препараты, которые принимаются в качестве сопутствующей терапии. Уменьшенные поддерживающие дозы могут оказаться эффективными у пациентов со значительным нарушением функции почек (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нарушение функции печени

Фармакокинетическое исследование с введением однократной дозы проводилось с участием 24 лиц с нарушениями печеночной функции различной степени и с участием 12 здоровых лиц в качестве группы контроля. Медианные значения кажущегося клиренса ламотриджина составили 0,31, 0,24 и 0,1 мл/мин/кг у пациентов с классами нарушений А, В и С по классификации Чайлда-Пью, соответственно. У здоровых лиц медианное значение клиренса составило 0,34 мл/мин/кг. Величину начальной дозы, величины доз в процессе повышения и величину поддерживающей дозы обычно следует снизить у пациентов с умеренным или тяжелым нарушением функции печени (см. раздел 4.2).

5.3. Доклинические данные

Доклинические данные не выявили специфической опасности ламотриджина для человеческой популяции при его повторном применении, а также генотоксичности и канцерогенного потенциала.

В исследованиях репродуктивной токсичности и токсичности в отношении развития потомства на грызунах и кроликах не было выявлено тератогенных эффектов. Однако, наблюдалось уменьшение веса плодов, задержка оссификации скелета при исследовании доз ниже или сходных с таковыми при клиническом применении препаратов ламотриджина. Более высокие дозы не могут быть исследованы в отношении тератогенного потенциала вследствие высокой материнской токсичности.

У крыс наблюдалась повышенная внутриутробная и постнатальная смертность при введении ламотриджина во время беременности и раннего постнатального периода. Эти эффекты наблюдались при исследовании доз, эквивалентных таковым при клиническом применении. У молодых крыс при воздействии доз ламотриджина, в 2 раза превышающих таковые при применении у взрослых людей, наблюдались задержка

2786Б-2020

баланопреупуциального разделения и вагинального раскрытия и уменьшение скорости набора массы тела у потомства 1-го поколения.

Исследования на животных не выявили влияния ламотриджина на фертильность. Ламотриджин уменьшал уровни фолиевой кислоты у плодов крыс. Предполагается, что недостаточность фолиевой кислоты ассоциирована с увеличенным риском врожденных аномалий как у животных, так и у человека.

Ламотриджин вызывал дозозависимое ингибирование тока ионов через каналы типа hERG в эмбриональных человеческих почечных клетках. Значение IC50 (концентрация, при которой ингибирование было достигнуто в 50% всех ионных каналов) было приблизительно в девять раз выше максимальной терапевтической свободной концентрации. Ламотриджин не вызывал удлинения интервалов QT у животных при воздействии доз примерно в 2 раза выше максимальной свободной терапевтической концентрации. В клиническом исследовании не было выявлено значительных эффектов ламотриджина на интервал QT у здоровых добровольцев.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Натрия крахмалгликолят (тип А)

Повидон К30

Магния стеарат

Железа оксид желтый (E172)

Лактоза моногидрат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

3 года.

Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержимое упаковки

По 10 таблеток в контурной ячейковой упаковке.

Каждые 3 контурные ячейковые упаковки вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Нет особых требований.

6.7. Условия отпуска из аптек

По рецепту врача.

СОГЛАСОВАНО
МИНИСТЕРСТВОМ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
Приказ Министерства здравоохранения
Республики Беларусь

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ООО «Фармтехнология»

220024, Республика Беларусь, г. Минск, ул. Корженевского, 22

Телефон/факс: +375 17 309 44 88, e-mail: ft@ft.by.

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

2786Б-2020

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 29.01.2020

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

