

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА****ЛАМИКТАЛ/LAMICTAL**

Таблетки 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Таблетки жевательные / диспергируемые 5 мг.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Каждая таблетка содержит ламотриджин – 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Каждая жевательная / диспергируемая таблетка содержит ламотриджин – 5 мг.

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки: светлые желтовато-коричневого цвета таблетки, многогранные, суперэллиптические.

Дозировка 25 мг: с надписью «GSEC7» на одной стороне и «25» на другой.

Дозировка 50 мг: с надписью «GSEE1» на одной стороне и «50» на другой.

Дозировка 100 мг: с надписью «GSEE5» на одной стороне и «100» на другой.

Таблетки жевательные / диспергируемые: белые или почти белые таблетки с запахом черной смородины.

Таблетки 5 мг: вытянутые, двояковыпуклые, на одной стороне которых методом выдавливания нанесена надпись “GS CL2 “, на другой стороне - цифра “5“. Могут отмечаться небольшие вкрапления.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению****Эпилепсия****Взрослые и подростки с 13 лет**

- Парциальные и генерализованные приступы, включая тонико-клонические судороги, в составе комбинированной или монотерапии.
- Приступы при синдроме Леннокса-Гасто. Ламиктал применяется в составе комбинированной терапии, однако может использоваться как первичное противоэпилептическое средство при начале лечения данного синдрома.

- Парциальные и генерализованные приступы, включая тонико-клонические судороги, а также приступы при синдроме Леннокса-Гасто в составе комбинированной терапии.
- Монотерапия типичных абсансов.

Биполярные расстройства

Взрослые (с 18 лет)

Предупреждение депрессивного эпизода у пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых преобладают депрессивные эпизоды (см. раздел 5.1).

Ламиктал не показан для неотложного лечения маниакального или депрессивного эпизода.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая.

Жевательные / диспергируемые таблетки можно жевать, растворять в небольшом объеме воды (по крайней мере, в таком, чтобы таблетка была покрыта целиком) или проглотить целиком с небольшим количеством воды.

Если рассчитанная доза ламотриджина (например, при лечении детей с эпилепсией или пациентам с нарушением функции печени) не может быть получена приемом целых таблеток, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему меньшему количеству целых таблеток.

Возобновление терапии

В случае возобновления приема ламотриджина врачи должны оценить необходимость повышения дозы до поддерживающей у пациентов, которые прекратили прием препарата по каким-либо причинам, поскольку высокие начальные дозы и превышение рекомендуемых доз ассоциируются с риском развития тяжелой сыпи (см. раздел 4.4). Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу до поддерживающей. Если время после прекращения приема превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел 5.2), то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

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

Эпилепсия

Рекомендуемый режим повышения дозы и поддерживающие дозы для взрослых и подростков в возрасте с 13 лет (таблица 1) и детей в возрасте с 2-х до 12 лет (таблица 2)

представлены ниже.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и рекомендованный режим повышения доз (см. раздел 4.4).

При отмене сопутствующих противоэпилептических препаратов или назначении на фоне приема ламотриджина других лекарственных средств, включая противоэпилептические, необходимо учитывать, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина (см. раздел 4.5).

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования при лечении эпилепсии у взрослых и подростков с 13 лет

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Обычная поддерживающая доза
Монотерапия	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Некоторым пациентам может потребоваться доза 500 мг/сут для достижения желаемого эффекта.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел 4.5).			
Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг/сут (в виде 25 мг через день)	25 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или в 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 25-50 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на

5344 - 2020

			лечение.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)			
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ритонавиром.	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100 мг/сут (в 2 приема)	200-400 мг/сут (в 2 приема). Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Некоторым пациентам может потребоваться доза 700 мг/сут для достижения желаемого эффекта
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)			
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100-200 мг/сут (в 1 или в 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть увеличена, но не более чем на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.
У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел 4.5), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.			

5344 - 2020

Таблица 2. Рекомендуемый режим лечения детей с эпилепсией в возрасте с 2-х до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела).

Режим назначения	Неделя 1-2	Неделя 3-4	Поддерживающая доза
Монотерапия при типичных абсансах	0,3 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	1-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел 4.5).			
Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	0,15 мг/кг/сут* (1 раз в сутки)	0,3 мг/кг/сут (1 раз в сутки)	1-5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,3 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)			
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином,	0,6 мг/кг/сут (в 2 приема)	1,2 мг/кг/сут (в 2 приема)	5-15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена,

фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ритонавиром.			но не более чем на 1,2 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 400 мг/сут.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)			
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	0,3 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	0,6 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема)	1-10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) Для достижения этапа поддерживающей терапии доза может быть повышена, но не более чем на 0,6 мг/кг/сут каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение. Максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сут.
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел 4.5), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.			

* (В случае, когда наименьшей доступной дозировкой являются таблетки Ламиктал 2 мг): Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 1 мг или более, но менее 2 мг, то пациентам можно принимать таблетки Ламиктал по 2 мг через день в течение первых 2-х недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, менее 1 мг, Ламиктал назначать не следует. Не назначайте дробное количество жевательных/диспергируемых таблеток.

* (В случае, когда наименьшей доступной дозировкой являются таблетки Ламиктал 5 мг): Если рассчитанная суточная доза ламотриджина у пациентов, принимающих вальпроат, составляет от 2,5 до 5 мг, то пациентам можно принимать по 5 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза ламотриджина у пациентов, принимающих вальпроат, составляет меньше 2,5 мг, Ламиктал назначать не следует. Не назначайте дробное количество жевательных/диспергируемых таблеток.

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Вероятнее всего, что детям в возрасте от 2 до 6 лет потребуются наибольшие поддерживающие дозы.

После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии, сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены и прием ламотриджина продолжен в монотерапии.

Дети младше 2-х лет

Получены ограниченные данные об эффективности и безопасности ламотриджина в составе комбинированной терапии при лечении парциальных приступов у детей в возрасте с 1-го месяца до 2-х лет (см. раздел 4.4). Данных о применении у детей младше одного месяца не получено. Поэтому Ламиктал не рекомендуется для применения у детей в возрасте до 2-х лет. Если в соответствии с клинической необходимостью принято решение о назначении препарата, см. разделы 4.4, 5.1 и 5.2.

Биполярные нарушения:

Рекомендуемый режим повышения дозы и поддерживающие дозы для взрослых в возрасте с 18 лет представлены ниже.

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотриджина до поддерживающей стабилизирующей дозы (табл. 3), после чего, другие психотропные и/или противоэпилептические препараты могут быть отменены (табл. 4). Режим коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других психотропных лекарственных средств и/или противоэпилептических препаратов представлен ниже (таблица 5).

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения доз (см. раздел 4.4).

5344 - 2020

Таблица 3. Рекомендуемая схема увеличения доз для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярных нарушениях

Режим дозирования	Недели 1-2	Недели 3-4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
Монотерапия ламотриджином ИЛИ комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)				
Этот режим должен использоваться при применении ламотриджина в комбинации с другими лекарственными средствами, которые не являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	100 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	200 мг/сут – обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта (в 1 или в 2 приема в сутки) В клинических исследованиях использовались дозы в диапазоне от 100 мг/сут до 400 мг/сут.
Комбинированная терапия С вальпроатом (ингибитором глюкуронизации ламотриджина – см. раздел 4.5)				
Данный режим дозирования должен использоваться с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг/сут (в виде 25 мг через день)	25 мг/сут (1 раз в сутки)	50 мг/сут (в 1 или в 2 приема в сутки)	100 мг/сут – обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта (в 1 или в 2 приема). В зависимости от клинического ответа может применяться максимальная суточная доза 200

				мг/сут.
Комбинированная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)				
Этот режим должен использоваться без вальпроата, но с: фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном, рифампицином, лопинавиром/ ритонавиром.	50 мг/сут (1 раз в сутки)	100 мг/сут (в 2 приема)	200 мг/сут (в 2 приема)	300 мг/сут на 6-й неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до обычной целевой дозы 400 мг/сут на 7-ой неделе терапии для достижения оптимального терапевтического эффекта. (в 2 приема)
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел 4.5), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

*Целевая стабилизирующая доза изменяется в зависимости от клинического эффекта.

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза для лечения биполярных расстройств у взрослых с 18 лет после отмены сопутствующих лекарственных средств.

После достижения целевой поддерживающей стабилизирующей суточной дозы возможна отмена сопутствующих лекарственных средств в соответствии со схемой ниже.

Режим дозирования	Стабилизирующая доза ламотриджина до отмены	Неделя 1 (со дня отмены)	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
Отмена вальпроата (ингибитора глюкуронизации ламотриджина – см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
После отмены вальпроата необходимо удвоить стабилизирующую дозу,	100 мг/сут	200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сутки в 2 приема.	

при этом повышение дозы должно составлять не более 100 мг/неделя	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут	Сохранить дозу 400 мг/сут
Отмена индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5) в зависимости от исходной дозы				
Этот режим должен быть использован при отмене фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира	400 мг/сут	400 мг/сут	300 мг/сут	200 мг/сут
	300 мг/сут	300 мг/сут	225 мг/сут	150 мг/сут
	200 мг/сут	200 мг/сут	150 мг/сут	100 мг/сут
Отмена других лекарственных средств, НЕ являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)				
Этот режим должен быть использован при отмене других лекарственных средств, не являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг/сут).			
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел 4.5), рекомендуется первоначально поддерживать текущую дозу и корректировать лечение исходя из клинической картины.				

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

Таблица 5. Коррекция суточных доз ламотриджина у взрослых с 18 лет с биполярным расстройством после присоединения к терапии других препаратов.

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации.

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза	Неделя 1 (со дня добавлен	Неделя 2	Неделя 3 и далее
-------------------	------------------------------	---------------------------	----------	------------------

	ламотриджина (до добавления другого препарата)	ия)		
Присоединение вальпроата (ингибитора глюкуронизации ламотриджина – см. раздел 4.5), в зависимости от исходной дозы ламотриджина				
Данный режим должен использоваться при присоединении вальпроата, независимо от сопутствующего приема лекарственных средств.	200 мг/сут	100 мг/сут	Сохранить дозу 100 мг/сутки	
	300 мг/сут	150 мг/сут	Сохранить дозу 150 мг/сутки	
	400 мг/сут	200 мг/сут	Сохранить дозу 200 мг/сутки	
Присоединение индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ получающих вальпроат (см. раздел 4.5) в зависимости от исходной дозы				
Данный режим должен использоваться при присоединении следующих лекарственных средств без вальпроата: фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона, рифампицина, лопинавира/ритонавира.	200 мг/сут	200 мг/сут	300 мг/сут	400 мг/сут
	150 мг/сут	150 мг/сут	225 мг/сут	300 мг/сут
	100 мг/сут	100 мг/сут	150 мг/сут	200 мг/сут
Присоединение других лекарственных средств, НЕ являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (см. раздел 4.5)				
Этот режим должен быть использован при присоединении других лекарственных средств, не являющихся индукторами или ингибиторами глюкуронизации ламотриджина	Поддерживайте целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сутки; диапазон доз от 100 мг до 400 мг/сут).			
Примечание: У пациентов, принимающих лекарственные средства, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны (см. раздел 4.5), должен использоваться режим, рекомендованный для назначения ламотриджина в комбинации с вальпроатом.				

Прекращение терапии ламотриджином у пациентов с биполярным расстройством

Во время клинических испытаний резкая отмена ламотриджина не вызывала увеличения частоты, тяжести или изменения характера нежелательных явлений по сравнению с плацебо. Таким образом, пациентам можно отменять ламотриджин сразу без постепенного снижения его дозы.

Дети и подростки младше 18 лет

Ламотриджин не показан детям и подросткам младше 18 лет, поскольку рандомизированное исследование с отменой препарата продемонстрировало отсутствие значимой эффективности и выявило увеличение частоты суицидального поведения (см. разделы 4.4 и 5.1).

Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

Комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина в плазме. После титрования для достижения максимального терапевтического эффекта может потребоваться повышение поддерживающих доз ламотриджина в 2 раза. У женщин, схема лечения которых включает недельный перерыв в приеме контрацептива, в этот период времени наблюдается двукратное увеличение концентрации ламотриджина, что не позволяет исключить появление дозозависимых нежелательных реакций. Поэтому в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции; см. разделы 4.4 и 4.5).

Назначение гормональных контрацептивов пациентам, уже принимающим поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающим индукторов глюкуронизации ламотриджина

В большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина в 2 раза (см. разделы 4.4 и 4.5). При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50 – 100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать эти цифры, за исключением ситуаций, когда клинический ответ требует более интенсивного повышения дозы. Перед началом и при продолжении приема гормональных контрацептивов можно рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина для подтверждения того, что концентрация ламотриджина поддерживается на базовом уровне. При необходимости доза должна быть скорректирована. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, схема приема которых включает недельный перерыв, необходимо проводить мониторинг сывороточной концентрации ламотриджина в течение 3-й недели активного лечения, т.е. в

дни 15 и 21 цикла приема. Таким образом, в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции; см. разделы 4.4 и 4.5).

Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже принимающими поддерживающие дозы ламотриджина и НЕ принимающими индукторов глюкуронизации ламотриджина

В большинстве случаев требуется снижение поддерживающей дозы ламотриджина в 2 раза (см. разделы 4.4 и 4.5). Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина на 50 – 100 мг каждую неделю (снижение не более 25 % от суточной дозы в неделю) в течение 3 недель, если клиническая картина не требует иного. Перед началом и после прекращения приема гормональных контрацептивов можно рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина для подтверждения того, что концентрация ламотриджина поддерживается на базовом уровне. У женщин, которые планируют прекращение приема гормональных контрацептивов, схема приема которых включает неделю неактивного лечения (недельный перерыв в приеме контрацептивов) необходимо проводить мониторинг сывороточной концентрации ламотриджина в течение 3-й недели активного лечения, т.е. в дни 15 и 21 цикла приема контрацептивов. Не следует проводить сбор анализов для определения уровней ламотриджина в течение первой недели после полного прекращения приема контрацептива.

Назначение ламотриджина пациенткам, принимающим гормональные контрацептивы

Режим повышения дозы соответствует обычному рекомендуемому режиму.

Назначение и прекращение приема гормональных контрацептивов пациенткам, принимающим поддерживающие дозы ламотриджина В КОМБИНАЦИИ с индукторами глюкуронизации ламотриджина

Корректировки рекомендуемого режима поддерживающих доз ламотриджина может не потребоваться.

Применение с атазанавиром/ритонавиром

При добавлении ламотриджина к терапии атазанавиром/ритонавиром коррекции рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина не требуется.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторов глюкуронизации ламотриджина, при назначении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина возможно будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина возможно необходимо снизить. Мониторинг концентрации ламотриджина в плазме должен проводиться перед началом и в течение 2 недель после начала или прекращения приема атазанавира/ритонавира с целью определения необходимости корректировки дозы ламотриджина (см. раздел 4.5).

Применение с лопинавиром/ритонавиром

При добавлении ламотриджина к терапии лопинавиром/ритонавиром коррекции рекомендуемого режима повышения дозы ламотриджина не требуется.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при назначении лопинавира/ритонавира возможно потребуются повышение дозы ламотриджина, а при отмене лопинавира/ритонавира – ее снижение. Мониторинг концентрации ламотриджина в плазме должен проводиться перед началом и в течение 2 недель после начала или прекращения приема лопинавира/ритонавира с целью определения необходимости корректировки дозы ламотриджина (см. раздел 4.5).

Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)

Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у других взрослых (см. раздел 5.2), поэтому изменения схемы подбора доз препарата не требуется.

Нарушение функции печени

Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы следует уменьшить приблизительно на 50% и 75% у пациентов с умеренной (стадия В по классификации Чайлд-Пью) и тяжелой (стадия С) степенью печеночной недостаточности, соответственно. Возрастающая и поддерживающая дозы должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта (см. раздел 5.2).

Нарушение функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью ламотриджин следует назначать с осторожностью. При конечной стадии почечной недостаточности начальная доза ламотриджина должна определяться на основании приема сопутствующих лекарственных средств; у пациентов со значительным снижением функции почек может быть эффективна сниженная поддерживающая доза (см. разделы 4.4 и 5.2).

Способ применения

Для приема внутрь.

4.3. Противопоказания

Повышенная чувствительность к ламотриджину или любому компоненту препарата.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожная сыпь

Имеются сообщения о нежелательных реакциях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний

носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная реакция с эозинофилией и системными симптомами, также известная как синдром гиперчувствительности (см. раздел 4.8).

У взрослых пациентов, включенных в исследования, в ходе которых ламотриджин применялся в соответствии с рекомендациями по дозированию, тяжелые кожные реакции наблюдались с частотой примерно 1 на 500 пациентов эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). У пациентов с биполярными расстройствами частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По данным исследований, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на ламотриджин, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии.

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

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина (см. раздел 4.2);
- сочетанным применением с вальпроатом (см. раздел 4.2).

Осторожность необходима при назначении ламотриджина пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) при назначении ламотриджина пациентам с таким анамнезом была в три раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск нежелательных эффектов. Если прием ламотриджина привел к развитию синдрома Стивенса-Джонсона, токсического эпидермального некролиза или лекарственной реакции с эозинофилией и системными симптомами, возобновлять прием ламотриджина нельзя.

Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности. Это состояние связано с различным набором системных симптомов, включая лихорадку,

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

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению уровня ламотриджина в плазме (см. раздел 4.5). Снижение концентрации ламотриджина связано с потерей контроля над приступами. После титрования для достижения максимального терапевтического эффекта может потребоваться повышение поддерживающих доз ламотриджина в 2 раза. При прекращении приема гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться вдвое. Увеличение концентрации ламотриджина может приводить к появлению дозозависимых нежелательных реакций, в связи с чем требуется проводить мониторинг пациентов в отношении появления нежелательных реакций.

У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы по схеме, включающей неделю неактивного лечения (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в указанный период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина (см. раздел 4.2). Изменение концентрации ламотриджина может приводить к появлению нежелательных реакций. Поэтому в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность приема контрацептивов, не требующих недельных перерывов в приеме (например, постоянный прием гормональных контрацептивов или негормональные методы контрацепции).

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

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

Исследование взаимодействия у 16 здоровых добровольцев показало, что совместное назначение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов (см. раздел 4.5). Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых пациентов, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Такие пациенты должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях.

Дегидрофолат редуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дегидрофолат редуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном назначении (см. раздел 4.6). Однако было показано, что при длительном применении

ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в эритроцитах или сыворотке крови при длительности приема препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначении ламотриджина длительностью до 5 лет.

Почечная недостаточность

В клинических исследованиях однократное назначение ламотриджина пациентам с конечной стадией почечной недостаточности не выявило значительных изменений концентрации препарата. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

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

Эпилепсия

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других противосудорожных препаратов, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение 2-х недель.

В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, мультиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотриджином.

Может наблюдаться клинически значимое увеличение частоты приступов вместо улучшения. У пациентов с приступами более одного типа следует оценить наблюдаемое улучшение контроля над приступами одного типа по сравнению с ухудшением контроля над приступами другого типа.

Прием ламотриджина может привести к ухудшению контроля над миоклоническими судорогами.

Полученные данные позволяют выдвинуть предположение о том, что терапевтическая эффективность приема ламотриджина в комбинации с противосудорожными средствами – ферментными индукторами ниже, чем при сочетанном применении препаратов этой группы, не являющимися индукторами ферментов. Причина этого явления неясна.

При применении ламотриджина у детей для лечения типичных абсансов эффект может наблюдаться не у всех пациентов.

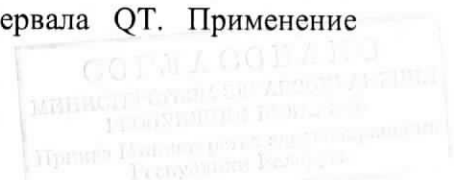
Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших противозепилептические средства по нескольким показаниям. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований данных препаратов показал небольшое увеличение риска суицидальных мыслей и поведения. Механизм этого риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможность повышения риска суицида при применении ламотриджина. Поэтому пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения с рассмотрением в необходимых случаях соответствующего лечения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за ними) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении суицидальных симптомов или поведения.

У пациентов с биполярным расстройством ухудшение депрессивных симптомов и/или появление суицидальности может появляться независимо от того, принимают ли они какие-либо препараты для лечения биполярного расстройства, включая Ламиктал. В связи с этим у пациентов с биполярным расстройством, получающих Ламиктал, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, молодые пациенты и пациенты, у которых было выявлено возникновение в значительной степени суицидальных мыслей до начала терапии, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения; такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.

При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом или ранее не отмечавшиеся.

Изменения на ЭКГ, идентичные синдрому Бругада, и другие нарушения сердечного ритма и проводимости

При приеме ламотриджина зарегистрированы случаи аритмогенной патологии сегмента ST и зубца T и типичный Бругада-паттерн на ЭКГ. Исходя из результатов *in vitro* исследований, ламотриджин потенциально может замедлять внутрижелудочковую проводимость (расширять QRS-комплекс) и вызывать проаритмию при применении в терапевтических концентрациях у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ламотриджин действует как слабое антиаритмическое средство класса IB с сопутствующими потенциальными рисками развития серьезных или летальных нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. При сочетанном применении других блокаторов натриевых каналов риски могут еще больше увеличиваться (см. раздел 5.3). При применении в терапевтических дозах до 400 мг/сут ламотриджин не вызывал замедления желудочковой проводимости (расширения комплекса QRS) или удлинения интервала QT у здоровых лиц в исследовании с акцентом на оценку интервала QT. Применение



5344 - 2020

ламотриджина требует тщательной оценки у пациентов с клиническими значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердечно-сосудистой системы, такими как синдром Бругада и другие каналопатии, сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, блокада сердца или желудочковая аритмия. Если применение лекарственного препарата ламотриджин у этих пациентов клинически обосновано, до начала приема рекомендуется проконсультироваться с кардиологом.

Вспомогательные вещества

Таблетки Ламиктал 25 мг, 50 мг и 100 мг содержат лактозу моногидрат. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями непереносимости галактозы, дефицитом лактазы или мальабсорбции глюкозы и галактозы не должны принимать данное лекарственное средство.

Препарат Ламиктал, таблетки и Ламиктал, жевательные/диспергируемые таблетки содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) в одной таблетке, то есть практически не содержит натрия.

Развитие детей

Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей.

Биполярное аффективное расстройство

Дети и подростки младше 18 лет

Лечение антидепрессантами связано с увеличением рисков суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с большой депрессией и другими психическими нарушениями.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования лекарственного взаимодействия проводились только у взрослых.

Было обнаружено, что уридин 5'-дифосфо (УДФ-)-глюкуронилтрансферазы (УГТ) являются ферментами, отвечающими за метаболизм ламотриджина. Поэтому, лекарственные препараты, которые являются индукторами или ингибиторами глюкуронирования, могут влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы изофермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), которые также, как известно, являются индукторами УГТ, могут также усиливать метаболизм ламотриджина.

Отсутствуют доказательства того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование изоферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

Лекарственные препараты, которые, как было продемонстрировано, оказывают клинически значимое влияние на концентрации ламотриджина, перечислены в таблице 6. Конкретные рекомендации по дозированию для этих препаратов представлены в разделе «Способ применения и дозы». Кроме того, в этой таблице перечислены те препараты, которые, как было показано, оказывают незначительное влияние или вообще не влияют на концентрацию ламотриджина. От совместного применения таких препаратов, как правило, не ожидается, что это приведет к какому-либо клиническому воздействию. Однако следует учитывать пациентов, эпилепсия которых особенно чувствительна к колебаниям концентраций ламотриджина.

Таблица 6. Влияние других препаратов на концентрацию ламотриджина

Лекарственные препараты, которые повышают концентрацию ламотриджина	Лекарственные препараты, которые понижают концентрацию ламотриджина	Лекарственные препараты, которые оказывают незначительное влияние или не оказывают влияние на концентрацию ламотриджина
вальпроат	атазанавир/ритонавир карбамазепин фенитоин примидон фенобарбитал рифампицин лопинавир / ритонавир атазанавир / ритонавир* комбинированный препарат этинилэстрадиол / левоноргестрел*	препараты лития бупропион оланзапин окскарбазепин фелбамат габапентин леветирацетам прегабалин топирамат зонисамид арипипразол лакосамид перампанел

*для руководства по дозировке (см. раздел 4.2) плюс для женщин, принимающих гормональные контрацептивы, также см. Гормональные контрацептивы в разделе 4.4

Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме. Однако прием ламотриджина приводил к увеличению концентрации топирамата на 15%.

В исследовании у пациентов с эпилепсией прием зонизамида (в дозе 200 – 400 мг в сутки) совместно с ламотриджином (в дозе 150 – 500 мг в сутки) в течение 35 дней не приводил к изменению фармакокинетических параметров ламотриджина.

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

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

Несмотря на то, что сообщалось об изменении концентраций в плазме других противосудорожных препаратов, контролируемые исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрации в плазме крови других противосудорожных средств. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие противосудорожные препараты из связи с белками плазмы крови.

Взаимодействие с другими психотропными средствами

Ламотриджин в дозе 100 мг/сут не вызывал изменения фармакокинетики лития после применения безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) совместно с ламотриджином у 20 здоровых добровольцев.

Множественный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 пациентов и вызывал незначительное увеличение площади под кривой концентрации (AUC) ламотриджина глюкуронида.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и $C_{\max}$ ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно. Ламотриджин в дозе 200 мг не влиял на фармакокинетику оланзапина.

Множественный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывал клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг четырнадцатью здоровыми добровольцами. При этом отмечалась сонливость: у 12 из 14 пациентов при сочетанном приеме ламотриджина и рисперидона; у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона; ни у одного пациента – при приеме одного ламотриджина.

В исследовании у 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством первого типа, принимающих ламотриджин в соответствии с установленным режимом дозирования (100-400 мг/сут), доза арипипразола была увеличена с 10 мг/сутки до 30 мг/сутки в течение 7 дней с дальнейшим приемом арипипразола один раз в сутки в течение последующих 7 дней.

В результате было отмечено снижение AUC и $C_{\max}$ ламотриджина в среднем на 10%.

Эксперименты *in vitro* показали, что инкубация с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, галоперидолом или лоразепамом оказывает минимальное ингибирующее влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Эти исследования также позволяют предположить, что клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон также вряд ли могут оказывать влияние на метаболизм ламотриджина.

Кроме того, изучение метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6.

Взаимодействие с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина.

В исследовании у 16 женщин-добровольцев прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела, вызвал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что привело к снижению AUC и $C_{\max}$ ламотриджина в среднем на 52% и 39%, соответственно. В течение недели, свободной от приема активного препарата, наблюдалось повышение плазменной концентрации ламотриджина, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в среднем в 2 раза выше, чем в период активной терапии (см. раздел 4.4). Применение гормональных контрацептивов не требует корректировки рекомендуемого режима повышения доз ламотриджина, однако в большинстве случаев при начале или прекращении приема гормональных контрацептивов потребуются повышение или снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел 4.2).

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании у 16 женщин-добровольцев в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола – компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива – левоноргестрела, что приводило к снижению AUC и $C_{\max}$ левоноргестрела на 19 % и 12 %, соответственно. Измерение сывороточных ФСГ, ЛГ и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменной концентрации прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено (см. раздел 4.4). Влияние доз ламотриджина выше 300 мг/сут не изучалось, и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.

Взаимодействия с другими препаратами

В исследовании у 10 мужчин-добровольцев рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

В исследовании у здоровых добровольцев при применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение концентрации ламотриджина в плазме примерно на 50 %, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лопинавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводил к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32 % и 6 %, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующее лечение атазанавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел 4.2).

В исследовании на здоровых взрослых добровольцах парацетамол 1 г (принимаемый четыре раза в день) снижал AUC плазмы и C_{min} ламотриджина в среднем на 20% и 25% соответственно.

Данные оценки *in vitro* указывают на то, что ламотриджин, но не его метаболит 2-N-глюкуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов OCT2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотриджин является ингибитором OCT2 с величиной IC_{50} 53,8 мкМ. Сочетанное применение ламотриджина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, являющимися субстратами OCT2 (например, метформин, габапентин и варениклин) может приводить к увеличению концентрации данных лекарственных средств в плазме.

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Общий риск, связанный с приемом противосудорожных препаратов

Женщинам детородного возраста требуется консультация специалиста. Необходимость противосудорожного лечения должна быть пересмотрена, когда женщина планирует беременность. У женщин, получающих лечение по поводу эпилепсии, необходимо избегать резкой отмены противосудорожных препаратов, так как это может привести к рецидиву эпилептических приступов, которые могут вызвать серьезные последствия у женщины и плода. По возможности следует отдавать предпочтение монотерапии, так как лечение несколькими противосудорожными средствами может быть связано с

повышенным риском врожденных пороков, по сравнению с монотерапией, в зависимости от конкретных противосудорожных средств.

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Беременность

Большое количество данных монотерапии ламотриджином у женщин в течение первого триместра беременности (более 8700 случаев) не демонстрирует существенного увеличения риска развития основных врожденных аномалий, включая пороки развития полости рта. Исследования на животных выявили неблагоприятное воздействие на внутриутробное развитие (см. раздел 5.3).

Если прием лекарственного средства Ламиктал во время беременности считается необходимым, рекомендуется назначение наименьшей терапевтической дозы.

Ламотриджин обладает слабым ингибирующим эффектом на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому теоретически может приводить к увеличению риска нарушений эмбрионального развития через снижение уровня фолиевой кислоты. При планировании беременности и на ранних сроках беременности может быть рассмотрен вопрос о назначении фолиевой кислоты.

Физиологические изменения во время беременности могут оказывать влияние на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в плазме крови во время беременности с потенциальным риском потери контроля над приступами. После родов концентрации ламотриджина могут быстро возрасти с риском появления дозозависимых нежелательных эффектов. Поэтому сывороточные концентрации ламотриджина следует мониторировать до и в течение беременности, а также после родов. При необходимости доза может корректироваться с целью поддержания сывороточной концентрации ламотриджина на том же уровне, что и до беременности, либо корректироваться в соответствии с клинической ситуацией. Кроме того, после родов необходимо проводить мониторинг дозозависимых нежелательных реакций.

Лактация

Ламотриджин проникает в грудное молоко в высоковариабельных концентрациях, в результате, общий уровень ламотриджина у младенцев может достигать примерно 50 % от уровня, зарегистрированного у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления грудным молоком и возможный риск развития нежелательных эффектов у младенца. Если женщина, находящаяся на терапии ламотриджином, принимает решение о грудном вскармливании, необходимо проводить мониторинг нежелательных реакций у ребенка, таких как вялость, сыпь и отставание в прибавке массы тела.

Фертильность

Изучение на животных не выявило нарушения фертильности при назначении ламотриджина.

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

В связи с наличием индивидуальных особенностей при ответе на лечение противозепилептическими лекарственными средствами, пациентам, принимающим Ламиктал для лечения эпилепсии, необходимо проконсультироваться с врачом в отношении возможности управления автомобилем при эпилепсии.

Исследования по оценке влияния ламотриджина на способность водить автомобиль или управлять механизмами не проводились. Два исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз, равновесие тела и субъективный седативный эффект не отличается от плацебо. В клинических исследованиях выявлены нежелательные реакции неврологического характера (головокружение и диплопия), связанные с приемом ламотриджина. Решение о возможности пациента, принимающего ламотриджин, управлять автомобилем или движущимися механизмами должен принять врач. Пациент должен оценивать, как лечение препаратом Ламиктал влияет на него, перед управлением автомобилем или движущимися механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Профиль нежелательных реакций при применении ламотриджина для лечения эпилепсии и биполярного расстройства основан на данных, полученных в ходе клинических исследований, а также в ходе клинического опыта применения. Нежелательные реакции представлены в таблице ниже. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований монотерапии эпилепсии (отмечены значком *) и биполярного расстройства (отмечены значком §). В случаях, если частота возникновения нежелательных реакций различалась в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного расстройства, использовалась более высокая частота. Однако если данных контролируемых клинических исследований получено не было, категории частоты определялись на основании клинического опыта применения.

Нежелательные явления, представленные ниже, перечислены в зависимости от анатомо-физиологической классификации и частоты встречаемости. Частота встречаемости определялась в ходе клинических исследований и классифицируется следующим образом: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\,000$ и $< 1/100$), *редко* ($\geq 1/10\,000$ и $< 1/1\,000$), *очень редко* ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (частота не может быть оценена по имеющимся данным)

Системно-органный класс	Нежелательное явление	Частота возникновения
Нарушения со стороны органов кроветворения и лимфатической системы	Гематологические нарушения ¹ , включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, и агранулоцитоз Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (раздел 4.4) Лимфаденопатия ¹	Очень редко Очень редко Неизвестно
Нарушения со стороны иммунной системы	Синдром гиперчувствительности ² Гипогаммаглобулинемия	Очень редко Частота неизвестна
Психические расстройства	Агрессивность, раздражительность Спутанность сознания, галлюцинации, тики Ночные кошмары	Часто Очень редко Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль ^{†§} Сонливость ^{†§} , головокружение ^{†§} , тремор [†] , бессонница [†] тревожное возбуждение [§] Атаксия [†] Нистагм [†] , асептический менингит (раздел 4.4) Шаткость, двигательные расстройства, обострение болезни Паркинсона ³ , экстрапирамидные эффекты, хореоатетоз [†] , учащение припадков	Очень часто Часто Не часто Редко Очень редко
Нарушения со стороны органа зрения	Диплопия [†] , нечеткость зрения [†] Конъюнктивит	Нечасто Редко
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Тошнота [†] , рвота [†] , диарея [†] , сухость во рту [§]	Часто

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Печеночная недостаточность, нарушение функции печени ⁴ , повышенные показатели функции печени	Очень редко
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Кожная сыпь ^{5†§} Алоpecia Реакции светочувствительности Синдром Стивенса-Джонсона [§] Токсический эпидермальный некролиз Лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями ²	Очень часто Нечасто Нечасто Редко Очень редко Очень редко
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной тканей	Артралгия [§] Волчаночно-подобные реакции	Часто Очень редко
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Тубулоинтерстициальный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и синдром увеита	Неизвестно
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенная утомляемость [†] , боль [§] , боль в спине [§]	Часто

Описание отдельных нежелательных реакций

¹ Гематологические аномалии и лимфаденопатия могут быть связаны или не быть связаны с лекарственной кожной реакцией, сопровождающейся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдромом)/синдромом гиперчувствительности (см. «Особые указания и меры предосторожности при применении» и «Нарушения со стороны иммунной системы»).

² Зарегистрированы случаи появления сыпи как симптома DRESS-синдрома. Это состояние связано с различным набором системных симптомов, таких как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, нарушения состава крови, нарушения функции печени и почек.

Синдром отличается широким спектром клинической тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже при отсутствии сыпи. При наличии таких признаков и симптомов пациента следует незамедлительно обследовать. Если невозможно установить альтернативную этиологию, необходимо отменить прием препарата Ламиктал (раздел 4.4).

³ Данные эффекты зарегистрированы во время другого клинического исследования. Зарегистрированы сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы болезни Паркинсона у пациентов с -диагностированной болезнью Паркинсона, а также отдельные сообщения об экстрапирамидных эффектах и хореоатетозе у пациентов без данного основного заболевания.

⁴ Нарушение функции печени обычно возникает в сочетании с реакциями гиперчувствительности, но также зарегистрированы отдельные случаи нарушения функции печени без очевидных признаков гиперчувствительности.

⁵ В клинических исследованиях у взрослых пациентов кожные высыпания возникали у 8–12% пациентов, принимавших ламотриджин, и у 5–6% пациентов, принимавших плацебо. Кожные высыпания привели к отмене лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, как правило макулопапулезная по внешнему виду, обычно появляется в течение восьми недель после начала лечения и проходит после отмены Ламиктала (раздел 4.4).

Зарегистрированы серьезные, потенциально -опасные для жизни кожные высыпания, в том числе синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), а также лекарственная кожная реакция, сопровождающаяся эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром). Несмотря на то, что большинство пациентов выздоравливают после отмены лечения ламотриджином, у некоторых пациентов сохраняются рубцы и встречаются редкие случаи летального исхода (раздел 4.4).

Общий риск появления сыпи, по-видимому, тесно связан со следующими факторами:

- высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендованного повышения дозы ламотриджина (раздел 4.2)
- одновременный прием вальпроата (раздел 4.2).

Сообщалось о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, длительно принимающих ламотриджин. Механизм, с помощью которого ламотриджин влияет на метаболизм костей, не установлен.

Информирование о подозреваемых нежелательных реакциях

Предоставление информации о подозреваемых нежелательных реакциях, выявленных после регистрации, имеет большое значение, так как позволяет проводить постоянный мониторинг баланса пользы и риска лекарственного средства. Сообщить о любых подозреваемых нежелательных реакциях специалисты области здравоохранения могут

посредством национальной системы информирования.

Республика Беларусь

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

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Тел/Факс: +37517 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by, rceth@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

4.9. Передозировка

Симптомы и признаки

Сообщалось об острой передозировке в дозах, превышающих максимальные терапевтические в 10-20 раз, включая случаи с летальным исходом. Передозировка проявилась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, большой судорожный приступ и кому. При передозировке также наблюдалось расширение комплекса QRS (замедление внутрижелудочковой проводимости) и удлинение интервала QT. Расширение комплекса QRS более 100 мс может быть связано с более тяжелой токсичностью.

Лечение

В случае передозировки рекомендована госпитализация и проведение соответствующей поддерживающей терапии. При наличии показаний следует проводить терапию, направленную на снижение абсорбции (прием активированного угля). Дальнейшее лечение должно проводиться в соответствии с клиническими показаниями с учетом потенциального влияния на сердечную проводимость (см. раздел 4.4). Нет опыта применения гемодиализа в качестве лечения передозировки. В исследовании у 6 добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина выводилось из организма в течение четырехчасового сеанса гемодиализа (см. раздел 5.2).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Прочие противозепитические средства.

Код АТХ: N03AX09.

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований указывают на то, что ламотриджин является блокатором потенциал-зависимых натриевых каналов. Он вызывает потенциал-зависимую блокаду непрерывно повторяющейся импульсации и подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (аминокислота, играющая ключевую роль в

развитии эпилептических приступов). Данный эффект, вероятно, вносит вклад в противосудорожные свойства ламотриджина.

Напротив, механизм лечебного действия ламотриджина при биполярных расстройствах не установлен, хотя взаимодействие с потенциал-зависимыми натриевыми каналами, возможно, является важным.

Фармакодинамика

В рамках исследований *in vitro* продемонстрировано, что ламотриджин проявляет противоаритмическую активность класса IB при терапевтически значимых концентрациях. Он ингибирует натриевые каналы сердца человека с быстрой кинетикой начала и окончания действия и с сильной зависимостью от напряжения, что согласуется с другими противоаритмическими препаратами класса IB. При использовании терапевтических доз ламотриджин не привел к замедлению проводимости (расширению комплекса QRS) у здоровых лиц в рамках тщательного исследования интервала QT; тем не менее у пациентов с клинически значимым структурным или функциональным заболеванием сердца ламотриджин потенциально может замедлить желудочковую проводимость (расширить комплекс QRS) и вызвать проаритмию.

В тестах, разработанных для оценки влияния лекарственных средств на центральную нервную систему, результаты применения ламотриджина в дозе 240 мг у здоровых добровольцев не отличались от применения плацебо, в то время как фенитоин в дозе 1000 мг, так и диазепам в дозе 10 мг оказывали значительное негативное влияние на точную визуально-двигательную координацию и движение глаз, нарушая при этом равновесие тела и вызывая субъективный седативный эффект.

В другом исследовании однократная доза карбамазепина 600 мг внутрь значительно ухудшала точную визуальную-двигательную координацию и движение глаз, нарушала равновесие тела, приводила к увеличению пульса, в то время как результаты приема ламотриджина в дозе 150 мг и 300 мг не отличались от результатов приема плацебо.

Исследование действия ламотриджина на сердечную проводимость

Во время исследования с участием здоровых взрослых добровольцев оценивалось влияние лекарственного препарата ламотриджин при многократном введении (до 400 мг/сут) на сердечную проводимость по данным ЭКГ в 12 отведениях. Не наблюдалось клинически значимого влияния ламотриджина на интервал QT по сравнению с плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами

Эффективность ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством первого типа была продемонстрирована в двух клинических исследованиях.

Исследование SCAB2003 являлось многоцентровым двойным слепым, двойным маскированным плацебо-контролируемым и литий-контролируемым рандомизированным исследованием, в ходе которого оценивалось применение фиксированной дозы ламотриджина для долгосрочной профилактики рецидивов депрессии и/или мании у пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых недавно или при включении в исследование наблюдался большой депрессивный эпизод. После стабилизации с использованием ламотриджина в качестве монотерапии или дополнительной терапии пациенты были рандомизированы на 5 групп, получающих ламотриджин (50, 200, 400 мг/сут), литий (сывороточные уровни 0,8 – 1,1 ммоль/л) или плацебо в течение периода не более 76 недель (18 месяцев). Первичной конечной точкой исследования являлось время до начала терапевтического вмешательства (дополнительной фармакотерапии или электрошоковой терапии) с целью контроля эпизода расстройства настроения. Исследование SCAB2006 имело схожий дизайн, как и исследование SCAB2003, однако его отличие состояло в оценке изменяемой дозы ламотриджина (100 – 400 мг/сут) и включало пациентов с биполярным расстройством первого типа, у которых недавно или при включении в исследование наблюдался маниакальный эпизод. Результаты представлены в нижеследующей таблице.

Таблица 7. Резюме результатов исследований эффективности ламотриджина в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярным расстройством первого типа

Доля пациентов без рецидива на неделе 76						
	Исследование SCAB2003			Исследование SCAB2006		
	Биполярное расстройство первого типа			Биполярное расстройство первого типа		
Критерий включения	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 р, 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 р, логарифмический ранговый критерий	0,339	0,026	-	0,280	0,006	-

В результате вспомогательного анализа времени до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода, было установлено, что время до возникновения первого эпизода депрессии было значительно больше в группе ламотриджина по сравнению с группой плацебо, в то время как разница во времени возникновения первого эпизода мании/гипомании/смешанного эпизода в группах плацебо и ламотриджина не являлась статистически значимой.

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

Пациенты детского возраста

Дети в возрасте 1–24 месяцев

Эффективность и безопасность применения препарата для вспомогательной терапии парциальных припадков у детей в возрасте 1–24 месяцев оценивались во время двойного слепого плацебо-контролируемого исследования на маленькой выборке с отменой препарата. Лечение начали у 177 субъектов, при этом режим титрования дозы напоминал режим титрования дозы у детей в возрасте 2–12 лет. Наименьшая имеющаяся дозировка препарата Ламотриджин в форме таблеток – 2 мг, ввиду чего в некоторых случаях стандартный режим дозирования корректировали во время фазы титрования (например, путем приема таблетки 2 мг через день, если расчетная доза была менее 2 мг). Уровень препарата в сыворотке крови измерялся в конце недели 2 титрования. В последующем дозу либо уменьшали, либо не увеличивали, если концентрация превышала 0,41 мкг/мл, ожидаемую концентрацию у взрослых в данный момент времени. Некоторым пациентам в конце недели 2 требовалось уменьшение дозы до 90%. Тридцатьвосемь субъектов, у которых был достигнут ответ на лечение (уменьшение частоты припадков на > 40%), в произвольном порядке разделили на группы плацебо или продолжения лечения ламотриджином. Доля субъектов, у которых лечение оказалось неэффективным, составила 84% (16/19 субъектов) в группе плацебо и 58% (11/19 субъектов) в группе ламотриджина. Разница не являлась статистически значимой: 26,3%, ДИ 95% -2,6% < 50,2%, p=0,07.

Всего 256 субъектов в возрасте 1–24 месяцев прошли лечение ламотриджином в дозе от 1 до 15 мг/кг/сутки в течение до 72 недель. Профиль безопасности ламотриджина у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет был сопоставим с профилем безопасности у детей старшего возраста, с тем исключением, что у детей в возрасте до 2 лет (26%) сообщалось о клинически значимом усугублении припадков ($\geq 50\%$) по сравнению с детьми более старшего возраста (14%).

Синдром Леннокса--Гасто

Отсутствуют данные о применении препарата в монотерапии судорожных припадков, обусловленных синдромом Леннокса--Гасто.

Профилактика эпизодов мании и депрессии у детей (10–12 лет) и подростков (13–17 лет)

Во время многоцентрового, плацебо-контролируемого, двойного слепого, рандомизированного исследования в параллельных группах с отменой препарата оценивали эффективность и безопасность препарата ламотриджин с немедленным высвобождением при применении в качестве вспомогательной поддерживающей терапии для предотвращения эпизодов мании и депрессии у детей мужского и женского пола (возраст 10–17 лет), у которых было диагностировано биполярное расстройство I типа и достигнута ремиссия или улучшение после эпизода биполярного расстройства при лечении ламотриджином в комбинации с сопутствующей терапией нейролептическими или другими нормотимическими лекарственными средствами. Результат первичного анализа эффективности (время до возникновения эпизода биполярного расстройства – ТОВЕ) не достиг статистической значимости ($p=0,0717$); таким образом, эффективность не была продемонстрирована. Кроме того, результаты оценки безопасности свидетельствовали об увеличении частоты случаев суицидального поведения у пациентов, получавших ламотриджин: 5% (4 пациента) в группе ламотриджина по сравнению с 0 в группе плацебо (см. раздел 4.2).

5.2. Фармакокинетические свойства

Всасывание. Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации слегка увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Наблюдаются значительные межиндивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного человека.

Распределение. Ламотриджин связывается с белками плазмы приблизительно на 55 %. Маловероятно, чтобы высвобождение препарата из связи с белком могло приводить к развитию токсического эффекта. Объем распределения составляет 0,92–1,22 л/кг.

Метаболизм. В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на

фармакокинетику других противоэпилептических препаратов, и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.

Выведение. У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем 30 мл/мин.

Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10% препарата выводится почками в неизмененном виде, около 2 % - кишечником. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых людей составляет в среднем 33 часа (диапазон 14 – 103 часов). У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции.

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

Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 70 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. раздел 4.2).

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

Особые группы пациентов:

Дети

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 ч при одновременном назначении с препаратами, стимулирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45-50 ч при совместном назначении с вальпроатом (см. раздел 4.2).

Дети в возрасте с 2-х до 26 месяцев

У 143 детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев с массой тела от 3 до 16 кг клиренс был снижен по сравнению с детьми более старшего возраста с такой же массой тела, получающими такие же пероральные дозы лекарственного средства на килограмм массы тела, как и дети старше двух лет. Средний период полувыведения составил 23 часа у детей младше 26 месяцев, получающих препараты, стимулирующие глюкуронизацию, 136 часов – при совместном применении с вальпроатом и 38 часов – у пациентов, не получающих индукторы/ингибиторы глюкуронизации. Межиндивидуальная вариабельность клиренса ламотриджина после приема внутрь была высокой в группе детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев (47%). Предполагаемые сывороточные концентрации ламотриджина у детей в возрасте с 2-х до 26 месяцев были в основном в том же диапазоне, что и у более старших

детей, хотя более высокие величины Cl_{CR} , вероятно, должны наблюдаться у некоторых детей с массой тела менее 10 кг.

Пациенты пожилого возраста

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

Пациенты с нарушением функции почек

12 добровольцам с хронической почечной недостаточностью и 6 другим пациентам, находящимся на гемодиализе, был назначен ламотриджин 100 мг однократно. Средний клиренс ламотриджина составил 0.42 мл/мин/кг у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 0.33 мл/мин/кг между сеансами гемодиализа и 1.57 мл/мин/кг во время гемодиализа по сравнению с 0.58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы составил 42.9 часов у пациентов с хронической почечной недостаточностью, 57.4 часа между сеансами гемодиализа и 13 часов во время гемодиализа по сравнению с 26.2 часами у здоровых добровольцев. В среднем, около 20% (диапазон 5,6 – 35,1) от количества ламотриджина в организме выводилось в ходе четырехчасового сеанса гемодиализа. В данной группе пациентов при выборе начальных доз ламотриджина следует учитывать прием сопутствующих лекарственных средств. При значительном снижении функции почек может потребоваться снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетическое исследование одной дозы было проведено у 24 пациентов с различной степенью печеночной недостаточности и 12 здоровых пациентов в качестве группы контроля. Медианный клиренс ламотриджина составил 0.31, 0.24 или 0.10 мл/мин/кг у пациентов с печеночной недостаточностью стадии А, В или С (по классификации Чайлд-Пью), соответственно, по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть, как правило, снижены у пациентов с умеренной или тяжелой степенью печеночной недостаточности (см. раздел 4.2).

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинические данные не демонстрируют особую опасность для людей на основе фармакологических исследований безопасности, исследований токсичности повторных доз, генотоксичности и канцерогенного потенциала.

В исследованиях токсического воздействия на репродуктивную функцию и развитие плода у грызунов и кроликов тератогенные эффекты не наблюдались, однако наблюдались снижение массы плода и задержка оксификации скелета при уровнях воздействия, которые были ниже или равнялись ожидаемому клиническому воздействию. Так как более высокие уровни воздействия невозможно было испытать на животных в связи с тяжестью токсичного воздействия на мать, то тератогенный потенциал ламотриджина выше клинического воздействия не был описан.

У крыс наблюдалось увеличение фетальной и постнатальной смертности в случаях, если ламотриджин вводился на поздних сроках беременности и в ранний постнатальный период. Эти эффекты наблюдались при ожидаемом клиническом воздействии.

У неполовозрелых крыс наблюдались влияние на обучение в лабиринте Биля, небольшая задержка балано-препуциального отделения и раскрытия влагалища при половом созревании самок, а также снижение набора массы тела после рождения у животных F1 при воздействиях, в два раза превышающих терапевтические воздействия у взрослых людей.

В экспериментах на животных нарушения фертильности при введении ламотриджина не были выявлены. У крыс ламотриджин снижал уровни фолиевой кислоты у плодов. Считается, что дефицит фолиевой кислоты связан с повышенным риском врожденных пороков развития у животных и людей.

Ламотриджин вызывает дозозависимое ингибирование хвостового тока канала hERG в эмбриональных почечных клетках человека. IC50 приблизительно в девять раз превышал максимальную терапевтическую свободную концентрацию. Ламотриджин не вызывает удлинение интервала QT у животных при воздействиях, приблизительно в два раза превышающих максимальную терапевтическую свободную концентрацию. В клиническом исследовании клинически значимого влияния ламотриджина на интервал QT у здоровых взрослых добровольцев не было (см. раздел 5.1).

Исследования *in vitro* показали, что ламотриджин обладает антиаритмической активностью при терапевтически значимых концентрациях. Препарат ингибирует натриевые каналы сердца с быстрой кинетикой начала и окончания действия и сильной зависимостью от напряжения, что характерно для антиаритмических препаратов класса IB. При применении в терапевтических дозах ламотриджин не вызывал замедления внутрижелудочковой проводимости (расширение комплекса QRS) у здоровых добровольцев во время исследования с акцентом на оценку интервала QT. Однако у пациентов с клинически значимым структурным или функциональным сердечно-сосудистым заболеванием ламотриджин потенциально может замедлять внутрижелудочковую проводимость (расширять комплекс QRS) и вызывать проаритмию (см. раздел 4.4).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Таблетки:

Вспомогательные вещества:

лактоза моногидрат,
целлюлоза микрокристаллическая,
натрия крахмалгликолят (тип А),
повидон, магния стеарат,
железа оксид желтый Е172.

Таблетки жевательные / диспергируемые:

Вспомогательные вещества:

кальция карбонат,
гидроксипропилцеллюлоза низкозамещенная,
алюминия-магния силикат,
натрия крахмалгликолят (тип А),
повидон К30,
сахарин натрий,
ароматизатор черносмородиновый 502.009/АР 0551 (кукурузный мальтодекстрин,
ароматические компоненты, глицерил триацетат, триэтилцитрат, сульфитно-аммонийная
карамель),
магния стеарат.

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг. При температуре не выше 30 °С.

Таблетки жевательные / диспергируемые 5 мг. При температуре ниже 30 °С в защищенном от влаги и света месте.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Таблетки 25 мг, 50 мг и 100 мг: по 10 таблеток в блистер из ПВХ/алюминиевой фольги или по 10 таблеток в блистер из ПВХ/бумаги/алюминиевой фольги (с защитой от вскрытия детьми). По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Таблетки жевательные / диспергируемые 5 мг:

5344 - 2020

- по 10 таблеток в блистер из Ал/ПВХ/ПВДХ. По 3 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.
- по 30 таблеток в белый флакон из полиэтилена высокой плотности (ПЭВП), с защитой от детей и контролем первого вскрытия. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

6.7. Условия отпуска

По рецепту врача.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK
980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
Тел. +44 20 8047 5000
Факс +44 20 8047 5000

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ.

ГлаксоСмитКляйн Экспорт Лтд., Великобритания / GlaxoSmithKline Export Ltd, UK
980 Грейт Вест Роуд Брентфорд Миддлсекс TW8 9GS, Великобритания / 980 Great West Road Brentford Middlesex TW8 9GS, United Kingdom
Тел. +44 20 8047 5000
Факс +44 20 8047 5000

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

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

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Ламиктал таблетки 25 мг, 50 мг или 100 мг:

Ламиктал таблетки жевательные / диспергируемые 5 мг:

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата последнего подтверждения регистрации (перерегистрации):

Ламиктал таблетки 25 мг, 50 мг или 100 мг: 15.12.2020

Ламиктал таблетки жевательные / диспергируемые 5 мг: 04.11.2019

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

ММ.ГГГГ

Права на обладание товарными знаками принадлежат группе компаний GSK.

©2022 Группа компаний GSK или их правообладатель.