

УТВЕРЖДЕНО  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
28.03.12 № 213  
Регистрационное удостоверение  
№UA/6296/01/01  
UA/6296/01/02  
UA/6296/01/03

ИЗМЕНЕНИЯ ВНЕСЕНЫ  
Приказ Министерства  
здравоохранения Украины  
06.03.2015 № 124

**ИНСТРУКЦИЯ**  
по медицинскому применению препарата

**ЭПИЛЕПТАЛ**  
(EPILEPTAL)

**Состав:**

*действующее вещество:* lamotrigine;

1 таблетка содержит ламотриджина 25 мг, 50 мг или 100 мг в пересчёте на 100 % вещество;

*вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, натрия крахмалгликолят (тип А), повидон, железа оксид жёлтый (Е 172), магния стеарат.

**Лекарственная форма.** Таблетки.

**Фармакотерапевтическая группа.**

Противоэпилептические средства. Ламотриджин. Код АТС N03A X09.

**Клинические характеристики.**

**Показания.**

Эпилепсия у взрослых и детей с 12 лет (монотерапия или дополнительная терапия при парциальных и генерализованных припадках, включая тонико-клонические припадки, а также припадки связанные с синдромом Леннокса-Гасто).

Эпилепсия у детей с 2 до 12 лет (в качестве дополнительной терапии при парциальных и генерализованных припадках, включая тонико-клонические припадки, а также припадки, связанные с синдромом Леннокса-Гасто).

После достижения контроля припадков прием дополнительных препаратов можно прекратить и продолжить монотерапию Эпилепталом.

Монотерапия типичных абсансов.

Биполярные расстройства (взрослые): для предупреждения фаз эмоциональных нарушений, преимущественно предупреждая депрессивные эпизоды.

**Противопоказания.**

Повышенная чувствительность к компонентам препарата.

**Способ применения и дозы.**

Эпилептал таблетки следует глотать целиком, не разжёвывая и не разламывая.

Если назначенная доза Эпилептала не соответствует количеству действующего вещества в таблетке, необходимо назначить наименьшую дозу, которая соответствует целой таблетке.

КОНТРОЛЬНИЙ

## Эпилепсия.

### Монотерапия взрослых и детей с 12 лет (см. табл. 1).

Начальная доза Эпилептала составляет 25 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, потом принимают по 50 мг/сутки на протяжении следующих 2 недель, в дальнейшем дозу увеличивают на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки за 1-2 приёма. Для некоторых пациентов может понадобиться доза 500 мг/сутки.

**Таблица 1. Рекомендованная схема лечения эпилепсии для взрослых и детей с 12 лет**

Режим лечения		1-я и 2-я неделя	3-я и 4-я недели	Поддерживающая доза
Монотерапия		25 мг/сутки (1 прием)	50 мг/сутки (1 прием)	100-200 мг/сутки (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 50-100 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия с вальпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты		12,5 мг/сутки (прием по 25 мг через день)	25 мг/сутки (1 прием)	100-200 мг/сутки (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 25-50 мг каждые 1-2 недели
Комбинированная терапия без вальпроата натрия	Эту схему лечения следует применять: – с фенитоином, – с карбамазепином, – с фенобарбиталом, – с примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	50 мг/сутки (1 прием)	100 мг/сутки (2 приема)	200-400 мг/сутки (в 2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 100 мг каждые 1-2 недели
	Эту схему лечения следует применять с другими препаратами, которые существенно не индуцируют или угнетают глюкуронизацию ламотриджина	25 мг/сутки (1 прием)	50 мг/сутки (1 прием)	100-200 мг/сутки (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы на 50-100 мг каждые 1-2 недели

### Дети с 2 до 12 лет (см. табл. 2).

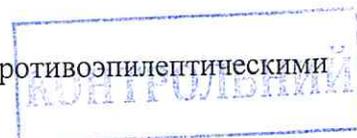
Начальная доза Эпилептала для лечения типичных абсансов составляет 0,3 мг/кг массы тела/сутки в 1-2 приёма в течение 2 недель, потом принимают 0,6 мг/кг массы тела/сутки в 1-2 приёма на протяжении следующих 2 недель. В дальнейшем дозу повышают на 0,6 мг/кг массы тела каждые 1-2 недели до достижения оптимального эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1-10 мг/кг массы тела/сутки в 1-2 приёма. Для некоторых пациентов может понадобиться более высокая доза.

Из-за риска возникновения сыпи начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

### Комбинированная терапия

### Взрослые и дети с 12 лет (см. табл. 1).

Для пациентов, принимающих вальпроат (отдельно или с другими противоэпилептическими



препаратами), начальная доза Эпилептала составляет 25 мг через день на протяжении 2 недель, потом – по 25 мг ежедневно в течение следующих 2 недель. После этого дозу следует увеличивать (максимально на 25-50 мг/сутки) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки в 1-2 приёма.

Для пациентов, принимающих другие противоэпилептические препараты или другие препараты, индукторы глюкуронизации ламотриджина в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами или без них (за исключением вальпроата натрия), начальная доза Эпилептала составляет 50 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, в дальнейшем – 100 мг/сутки в 2 приёма на протяжении 2 недель. Потом дозу необходимо увеличивать (максимально на 100 мг) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сутки в 2 приёма. Для некоторых пациентов может понадобиться доза 700 мг/сутки.

Для пациентов, которые принимают другие препараты, существенно не индуцирующие или угнетающие глюкуронизацию ламотриджина (см. «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), начальная доза Эпилептала составляет 25 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, в дальнейшем – 50 мг 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель. После этого дозу необходимо увеличивать (максимально на 50-100 мг/сутки) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 100-200 мг/сутки в 1-2 приёма.

*Пациентам, которые принимают противоэпилептические препараты, взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно, рекомендуется применять такую схему лечения, как и для пациентов, которые принимают ламотриджин с вальпроатом.*

В связи с риском возникновения сыпи начальную дозу и темп дальнейшего увеличения дозы нельзя превышать.

Дети с 2 до 12 лет (см. табл. 2).

Детям, которые получают вальпроат натрия в комбинации с другими противоэпилептическими препаратами или без них, начальная доза Эпилептала составляет 0,15 мг/кг массы тела в сутки в 1 приём на протяжении 2 недель, потом – 0,3 мг/кг массы тела в сутки в 1 приём на протяжении следующих 2 недель. Дальше дозу необходимо увеличивать (максимально на 0,3 мг/кг массы тела) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Поддерживающая доза составляет 1-5 мг/кг массы тела в 1-2 приёма (максимальная – 200 мг/сутки).

Для детей, которые принимают другие противоэпилептические препараты или другие препараты, индукторы глюкуронизации ламотриджина в сочетании с другими противоэпилептическими препаратами или без них (исключая вальпроат натрия), начальная доза Эпилептала составляет 0,6 мг/кг массы тела в сутки в 2 приёма на протяжении 2 недель, потом – 1,2 мг/кг массы тела в сутки на протяжении следующих 2 недель. В дальнейшем дозу следует увеличивать (максимально на 1,2 мг/кг массы тела) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Средняя поддерживающая доза составляет 5-15 мг/кг массы тела в сутки в 2 приёма (максимально 400 мг/сутки).

Для детей, которые принимают другие препараты, существенно не индуцирующие или угнетающие глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»), начальная доза Эпилептала составляет 0,3 мг/кг массы тела в сутки в 1-2 приёма на протяжении 2 недель, в дальнейшем – 0,6 мг/кг массы тела в сутки в 1-2 приёма в течение следующих 2 недель. После этого дозу необходимо увеличивать (максимально на 0,6 мг/кг массы тела) каждые 1-2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза составляет 1-10 мг/кг массы тела в сутки в 1-2 приёма. Максимальная доза – 200 мг/сутки.

Для правильного расчёта поддерживающей дозы следует контролировать массу тела ребёнка.

*Детям, которые принимают противоэпилептические препараты, взаимодействие которых с ламотриджином неизвестно, рекомендуется применять такую же схему лечения, как для пациентов, которые принимают ламотриджин с вальпроатом.*

КОНТРОЛЬНЫЙ

**Таблица 2. Рекомендованная схема лечения эпилепсии у детей с 2 до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела)**

Режим лечения		1-я и 2-я недели	3-я и 4-я недели	Поддерживающая доза
Монотерапия типичных абсансов		0,3 мг/кг (1-2 приема)	0,6 мг/кг (1-2 приема)	1-10 мг/кг (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели, максимум – 200 мг/сутки
Комбинированная терапия с вальпроатом натрия, несмотря на другие сопутствующие препараты		0,15 мг/кг (1 прием)	0,3 мг/кг (1 прием)	1-5 мг/кг (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 0,3 мг/кг каждые 1-2 недели, максимум – 200 мг/сутки
Комбинированная терапия без вальпроата натрия	Эту схему лечения следует применять: – с фенитоином, – с карбамазепином, – с фенобарбиталом, – с примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	0,6 мг/кг (2 приема)	1,2 мг/кг (2 приема)	5-15 мг/кг (в 2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 1,2 мг/кг каждые 1-2 недели, максимум – 400 мг/сутки
	Эту схему лечения следует применять с другими препаратами, которые существенно не индуцируют или угнетают глюкуронизацию ламотриджина	0,3 мг/кг (1-2 приема)	0,6 мг/кг (1-2 приема)	1-10 мг/кг (в 1-2 приема) достигается постепенным увеличением дозы по 0,6 мг/кг каждые 1-2 недели, максимум – 200 мг/сутки

Из-за риска возникновения сыпи начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

Следует принимать во внимание, что учитывая отсутствие таблеток Эпилептал в дозе 2 мг правильно начать лечение детям с массой тела меньше 17 кг невозможно.

Общие рекомендации для лечения эпилепсии

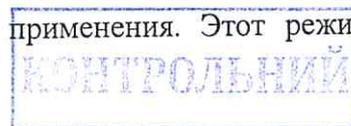
В случае прекращения приема сопутствующих противоэпилептических препаратов для достижения монотерапии ламотриджином или в случае дополнительного назначения других противоэпилептических препаратов во время лечения ламотриджином следует учитывать влияние, которое может возникнуть при этом на фармакокинетику ламотриджина.

**Биполярные расстройства**

*Взрослые.* Из-за риска возникновения сыпи начальную дозу и темп дальнейшего повышения дозы не следует превышать.

Эпилептал рекомендуется принимать пациентам с биполярными расстройствами с повышенным риском депрессивных эпизодов в будущем.

Следует придерживаться приведенного ниже переходного режима применения. Этот режим



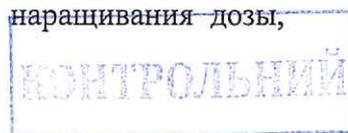
включает повышение дозы ламотриджина до достижения поддерживающей стабилизационной дозы на протяжении 6 недель (см. табл. 3), после чего приём других психотропных и/или противоэпилептических препаратов может быть прекращён в случае клинической целесообразности (см. табл. 4).

Следует рассмотреть необходимость дополнительной терапии с целью предупреждения маниакальных эпизодов, так как эффективность применения Эпилептала при маниакальном синдроме достоверно не установлена.

**Таблица 3. Рекомендованная схема увеличения дозы ламотриджина для достижения поддерживающей стабилизационной суточной дозы при лечении взрослых с биполярными расстройствами**

Режим лечения	1-2-я неделя	3-4-я неделя	5-я неделя	Стабилизационная доза* (6-я неделя)
а) Дополнительная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, с вальпроатом	12,5 мг (25 мг через день)	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	100 мг (1 раз в сутки или в 2 приема) (максимальная суточная доза 200 мг)
б) Дополнительная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, которые не принимают ингибиторы, такие как вальпроат. Эту схему лечения следует применять: – с фенитоином, – с карбамазепином, – с фенобарбиталом, – с примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	50 мг (1 раз в сутки)	100 мг (в 2 приема)	200 мг (в 2 приема)	300 мг на 6-й неделе, повышая до 400 мг/сутки при необходимости на 7-й неделе (в 2 приема)
в) Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия у пациентов, которые применяют другие препараты, которые существенно не угнетают или индуцируют глюкуронизацию ламотриджина	25 мг (1 раз в сутки)	50 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	100 мг (1 раз в сутки или в 2 приема)	200 мг (от 100 до 400 мг) (1 раз в сутки или в 2 приема)

*Примечание.* Пациентам, которые принимают противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять схему наращивания дозы, которая рекомендуется для сопутствующего применения вальпроата.



\*Стабилизационную дозу можно менять в зависимости от клинического ответа.

Схема достижения поддерживающей стабилизационной суточной дозы (стабилизационная доза может меняться в зависимости от клинического ответа).

а) *Дополнительная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, с вальпроатом.* Начальная доза – 25 мг через день на протяжении 2 недель, потом 25 мг 1 раз в сутки следующие 2 недели. Дозу необходимо увеличить до 50 мг в сутки (в 1-2 приёма) на 5-й неделе. Обычной дозой для достижения оптимального ответа является 100 мг в сутки (в 1-2 приёма). Однако дозу можно увеличить до максимальной 200 мг/сутки в зависимости от клинического ответа.

б) *Дополнительная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, которые не принимают ингибиторы, такие как вальпроат.* Эту схему лечения следует применять с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.

Начальная доза – 50 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, потом 100 мг/сутки (разделенная на 2 приёма) следующие 2 недели. Дозу следует увеличить до 200 мг/сутки (в 2 приёма) на 5-ю неделе. Дозу можно увеличить до 300 мг/сутки на 6-й неделе, однако обычной дозой для достижения оптимального ответа является 400 мг/сутки (в 2 приёма), которая может быть назначена с 7-й недели.

в) *Монотерапия ламотриджином или дополнительная терапия у пациентов, которые применяют другие препараты, существенно не индуцирующие или угнетающие глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»).*

Начальная доза для этих пациентов 25 мг 1 раз в сутки на протяжении 2 недель, потом 50 мг/сутки (в 1-2 приёма) следующие 2 недели. Дозу следует увеличить до 100 мг/сутки на 5-й неделе.

Обычной дозой для достижения оптимального ответа является 200 мг/сутки (в 1-2 приёма), однако во время клинических исследований применялись дозы 100-400 мг. После достижения необходимой поддерживающей стабилизационной дозы приём других психотропных препаратов может быть прекращен в соответствии с нижеприведённой схемой (см. табл. 4).

**Таблица 4. Поддерживающая стабилизационная доза при биполярных расстройствах с дальнейшим прекращением приема сопутствующих психотропных или противосудорожных средств**

Режим лечения	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели*
а) С дальнейшим прекращением приема ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроата <sup>а</sup>	Удвоить стабилизационную дозу, не превышая 100 мг/неделю, например, стабилизационную дозу 100 мг в сутки увеличить в течение 1-й недели до 200 мг/сутки	Поддерживать эту дозу 200 мг/сутки (разделенную на 2 приема)	
б) С дальнейшей отменой индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от начальной	400 мг	300 мг	200 мг
	300 мг	225 мг	150 мг

КОНТРОЛЬНИК

дозы. Эту схему лечения следует применять: – с фенитоином, – с карбамазепином, – с фенобарбиталом, – с примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина <sup>б</sup>	200 мг	150 мг	100 мг
в) С дальнейшим прекращением приема других препаратов, существенно не угнетающих или индуцирующих глюкуронизацию ламотриджина <sup>в</sup>	Поддерживать дозу, полученную при повышении дозы (200 мг/сутки), разделенную на 2 приема (100-400 мг)		

\* Дозу можно увеличить при необходимости до 400 мг/сутки.

Пациентам, принимающим противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять режим лечения, при котором сохраняется существующая доза Эпилептала и её коррекция проводится на основании клинического состояния.

<sup>а</sup>Необходимую стабилизационную дозу ламотриджина нужно удвоить и сохранять на этом уровне после прекращения приема вальпроата.

<sup>б</sup>Дозу ламотриджина нужно постепенно уменьшать на протяжении 3 недель после прекращения приема препаратов, индуцирующих глюкуронизацию;

<sup>в</sup>Нужно сохранять дозу, достигнутую после режима ее повышения.

Схема изменения суточного дозирования Эпилептала для пациентов с биполярными расстройствами при дополнительном назначении других препаратов.

Клинического опыта изменения дозировки ламотриджина в случае назначения других препаратов нет, но, базируясь на данных о взаимодействии лекарственных средств, можно рекомендовать нижеприведенную схему (табл. 5).

**Таблица 5. Схема изменения суточного дозирования ламотриджина для пациентов с биполярными расстройствами при дополнительном назначении других препаратов**

Режим лечения	Стабилизационная доза ламотриджина (мг/сутки)	1-я неделя	2-я неделя	с 3-й недели
Дополнительное назначение ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроата, в зависимости от начальной дозы ламотриджина	200 мг	100 мг	Поддерживать эту дозу (100 мг/сутки)	
	300 мг	150 мг	Поддерживать эту дозу (150 мг/сутки)	
	400 мг	200 мг	Поддерживать эту дозу (200 мг/сутки)	
Дополнительное назначение индукторов глюкуронизации ламотриджина больным, не принимающим	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг
	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг

КОНТРОЛЬНЫЙ

вальпроат, и в зависимости от начальной дозы ламотриджина. Эту схему лечения следует применять: – с фенитоином, – с карбамазепином, – с фенобарбиталом, – с примидоном или с другими индукторами глюкуронизации ламотриджина	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
Дополнительное назначение других препаратов, существенно не угнетающих или индуцирующих глюкуронизацию ламотриджина	Поддерживать дозу, достигнутую после режима повышения дозы (200 мг/добу) (100-400 мг)			

*Примечание.* Пациентам, которые принимают противоэпилептические препараты с неизвестным влиянием на фармакокинетику ламотриджина, следует применять схему увеличения дозы, которая рекомендуется для сопутствующего применения вальпроата.

Прекращение приёма ламотриджина пациентам с биполярными расстройствами

Не отмечалось повышения частоты, степени тяжести или типа побочных реакций после внезапной отмены препарата по сравнению с плацебо. Поэтому прекращать прием препарата можно сразу, без постепенного уменьшения дозы.

Повторное начало лечения.

Когда пациенту, который прекратил лечение, назначают повторно лечение Эпилепталом, необходимо чётко установить необходимость увеличения поддерживающей дозы, потому что существует риск возникновения высыпаний из-за высокой начальной дозы и превышения рекомендованной схемы повышения дозы ламотриджина. Чем больше интервал между временем приёма предыдущей дозы, тем больше внимания нужно уделить режиму увеличения дозы до уровня поддерживающей дозы. Если интервал после прекращения приема ламотриджина превысил в 5 раз период полувыведения, дозу ламотриджина увеличивают до поддерживающей в соответствии с существующей схемой.

Не рекомендуется повторно начинать лечение ламотриджином, если лечение было прекращено в связи с появлением сыпи вследствие предыдущего лечения ламотриджином. В таком случае при решении вопроса относительно повторного назначения препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и возможный риск.

Общие рекомендации по дозированию для особых групп пациентов

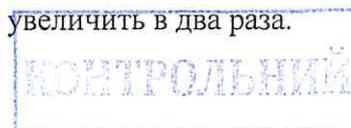
Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Начало лечения ламотриджином у пациенток, которые уже принимают гормональные контрацептивы.

Хотя пероральные контрацептивы увеличивают клиренс ламотриджина, вносить коррективы в схему увеличения дозы ламотриджина в случае приема только гормональных контрацептивов необходимости нет. Дозу увеличивают по рекомендованной схеме в случаях, когда ламотриджин добавляется к вальпроату (ингибитору глюкуронизации ламотриджина) или к индуктору глюкуронизации ламотриджина, или ламотриджин добавляется без вальпроата или индуктора глюкуронизации ламотриджина (см. табл. 1 и табл. 3).

б) Начало курса лечения гормональными контрацептивами у пациенток, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и не принимают индукторы глюкуронизации ламотриджина.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев нужно будет увеличить в два раза.



Рекомендуется, чтобы от начала лечения гормональными контрацептивами дозу ламотриджина увеличивать от 50 до 100 мг/сутки каждую неделю в соответствии с индивидуальным клиническим ответом на лечение. Увеличение дозы не должно превышать указанный уровень, если только в соответствии с клиническим ответом такое увеличение дозы не будет необходимым.

в) Прекращение курса лечения гормональными контрацептивами у пациенток, которые уже принимают поддерживающие дозы ламотриджина и не принимают индукторы глюкуронизации ламотриджина.

Поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев необходимо будет уменьшить до 50 %. Рекомендуется суточную дозу ламотриджина уменьшать постепенно от 50 до 100 мг каждую неделю (не более 25 % общей дозы в неделю) на протяжении 3 недель, если в соответствии с индивидуальным клиническим ответом лечение не будет назначено по-другому.

*Применение вместе с атазанавиром/ритонавиром.* Хотя применение атазанавира/ритонавира уменьшает концентрацию ламотриджина в плазме крови, менять рекомендованные схемы увеличения дозирования Эпилептала базируясь на применении атазанавира/ритонавира не нужно. Увеличение дозы препарата должно базироваться на рекомендациях в зависимости от схем применения Эпилептала: или Эпилептал добавляется к вальпроату (ингибитору глюкуронизации ламотриджина) или к индуктору глюкуронизации ламотриджина, или Эпилептал добавляется при отсутствии вальпроата или индуктора глюкуронизации ламотриджина.

У пациентов, которые уже применяют поддерживающие дозы Эпилептала и не применяют индукторы глюкуронизации, дозу Эпилептала можно увеличивать, если добавляется лечение атазанавиром/ритонавиром, или уменьшать, если лечение атазанавиром/ритонавиром прекращается.

*Больные пожилого возраста (старше 65 лет).* Менять дозу не нужно. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе не отличается от такой у пациентов младшего возраста.

*Печёночная недостаточность.* Начальную дозу, увеличение дозы и поддерживающую дозу необходимо уменьшить в общем на 50 % у пациентов с умеренной (шкала Чайлда-Пью, степень В) и на 75 % с тяжёлой (шкала Чайлда-Пью, степень С) печёночной недостаточностью. Увеличение дозы и поддерживающая доза корректируются в соответствии с клиническим эффектом.

*Почечная недостаточность.* При назначении больным с почечной недостаточностью следует соблюдать осторожность. При лечении больных с терминальной стадией почечной недостаточности начальная доза ламотриджина базируется на индивидуальной схеме противоэпилептического лечения, при лечении больных со значительной почечной недостаточностью следует уменьшать поддерживающую дозу ламотриджина.

### ***Побочные реакции.***

*Со стороны кожи и подкожных тканей:* кожные высыпания. Кожные высыпания имели макулопапулезный характер, чаще возникали в течение 8 недель с начала лечения и исчезали после прекращения приема ламотриджина. Сообщалось о возникновении тяжелых опасных для жизни кожных реакций, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя большинство пациентов выздоровели после прекращения приема препарата, у некоторых из них остались необратимые рубцы; в единичных случаях эти симптомы приводили к летальному исходу. Общий риск возникновения кожных высыпаний, очевидно, тесно связан с высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения доз во время терапии ламотриджином, а также с сопутствующим применением вальпроата. Также сообщалось, что кожные высыпания являются частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается разнообразными системными симптомами (см. «Со стороны иммунной системы»).

*Со стороны крови и лимфатической системы:* гематологические отклонения (которые включают нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию и агранулоцитоз), лимфаденопатия. Гематологические отклонения могут быть как связаны, так и не связаны с синдромом гиперчувствительности.

*Со стороны иммунной системы:* синдром гиперчувствительности, включая такие симптомы как лихорадка, лимфаденопатия, отёк лица, изменения крови и нарушения функции печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание крови и полиорганная недостаточность.

КОНТРОЛЬНЫЙ

Также сообщалось о высыпаниях как части синдрома гиперчувствительности, который сопровождался различными системными симптомами, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения крови и нарушение функции печени. Синдром может иметь разные степени тяжести и изредка может приводить к диссеминированному внутрисосудистому свёртыванию крови и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние признаки гиперчувствительности (например лихорадка и лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии кожных высыпаний. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно осмотреть и, при отсутствии других причин, прекратить приём Эпилептала.

*Психические нарушения:* агрессивность, раздражительность, тик, галлюцинации и спутанность сознания.

*Со стороны нервной системы:* головная боль, сонливость, бессонница, головокружение, тремор, атаксия, нистагм, асептический менингит (см. «Особенности применения»), тревожное возбуждение, потеря равновесия, двигательные расстройства, увеличение частоты приступов; обострение болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства и хореоатетоз у больных с этой патологией.

*Со стороны органов зрения:* диплопия, пелена перед глазами, конъюнктивит.

*Со стороны желудочно-кишечного тракта:* тошнота, рвота, диарея.

*Со стороны гепатобилиарной системы:* повышение показателей функциональных печёночных тестов, нарушение функции печени, печёночная недостаточность. Нарушение функции печени обычно возникает в связи с реакциями гиперчувствительности, но существуют отдельные случаи без видимых признаков гиперчувствительности.

*Со стороны опорно-двигательной системы и соединительных тканей:* артралгия, волчаночноподобные реакции.

*Общие расстройства:* повышенная утомляемость, боль в спине.

### ***Передозировка.***

Есть сообщения о случаях острой передозировки (при приеме доз, в 10-20 раз превышающих максимальные терапевтические дозы), включая летальные случаи. Симптомами передозировки были атаксия, нистагм, нарушение сознания, большие эпилептические припадки и кома. Также при передозировке сообщалось о расширении зубца QRS (задержка внутрижелудочковой проводимости).

В случае передозировки пациента необходимо госпитализировать для проведения соответствующей поддерживающей терапии.

### ***Применение в период беременности или кормления грудью.***

Риск, связанный с применением противоэпилептических препаратов в целом.

Женщинам репродуктивного возраста следует обратиться за советом к врачу. Во время планирования беременности необходимость лечения противоэпилептическими средствами следует пересмотреть. Женщинам, больным эпилепсией, которые уже лечатся, следует избегать внезапного прерывания противоэпилептической терапии, поскольку это может вызвать обострение приступов и иметь тяжелые последствия как для женщины, так и для ребенка.

Риск возникновения врожденных аномалий у детей матерей, которые лечились противоэпилептическими лекарственными средствами, выше по сравнению с таким в общей популяции приблизительно на 3 %. Самыми распространенными дефектами, о которых сообщалось, были расщелина губы (заячья губа), пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты нервной трубки. Риск возникновения врожденных пороков выше при комбинированной противоэпилептической терапии по сравнению с монотерапией, поэтому следует по возможности использовать монотерапию.

Риск, связанный с применением ламотриджина

Были получены постмаркетинговые данные из нескольких проспективных реестров при участии более 2000 женщин, которые получали монотерапию ламотриджином в I триместре беременности. В общем по этим данным не было свидетельств весомого увеличения риска возникновения большинства врожденных пороков развития, однако по данным ограниченного количества реестров сообщалось об увеличении риска возникновения такого врожденного

КОНТРОЛЬ

порока как изолированная расщелина ротовой полости. По данным контрольного исследования не было продемонстрировано увеличения риска развития изолированной расщелины ротовой полости по сравнению с другими пороками после применения ламотриджина. В случае необходимости терапии Эпилепталом в период беременности следует применять наименьшие возможные терапевтические дозы.

Данных о применении ламотриджина при комбинированной терапии недостаточно, чтобы сделать вывод, имеет ли ламотриджин влияние на риск возникновения пороков развития, ассоциированных с другими препаратами.

Как и другие препараты, Эпилептал можно назначать в период беременности только в случае, если ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода.

Ламотриджин имеет слабое ингибиторное влияние на дигидрофолатредуктазу и поэтому теоретически может повысить риск нарушения эмбрионального развития путем уменьшения уровня фолиевой кислоты (см. раздел «Особенности применения»). Поэтому следует учитывать необходимость приема фолиевой кислоты во время планирования и в ранние сроки беременности.

Физиологические изменения в период беременности могут влиять на уровень ламотриджина и/или его терапевтический эффект. Были случаи уменьшения уровня ламотриджина в период беременности, что потенциально увеличивало риск потери контроля за приступами. После рождения ребенка уровень ламотриджина может быстро увеличиться с потенциальным риском возникновения дозозависимых побочных реакций. Поэтому уровень ламотриджина в сыворотке крови следует проверять перед, в период беременности и после родов. В случае необходимости дозу ламотриджина следует модифицировать для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке крови на том уровне, который был до беременности, или адаптировать в соответствии с клиническим состоянием. Дополнительно следует контролировать дозозависимые побочные реакции после рождения ребенка.

#### Период кормления грудью.

Сообщалось, что ламотриджин проникает в грудное молоко в вариабельных концентрациях. При этом уровень ламотриджина у грудного ребенка может достигать 50 % соответствующего уровня матери. Поэтому у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, уровень ламотриджина в сыворотке крови мог достигать уровней, при которых был возможен фармакологический эффект.

Поэтому польза от кормления грудью должна быть сравнима с возможным риском возникновения побочного действия у ребенка.

#### **Дети.**

Отсутствует достаточная информация относительно применения Эпилептала для лечения детей до 2 лет больных эпилепсией, поэтому применять препарат этой возрастной категории не рекомендуется.

Эпилептал не предназначен для лечения биполярных расстройств у детей (см. «Особенности применения»). Изучение безопасности и эффективности применения Эпилептала для лечения биполярных расстройств в этой возрастной группе не проводилось. Соответственно, невозможно дать рекомендации относительно дозирования препарата.

#### **Особенности применения.**

**Кожные реакции.** На протяжении первых 8 недель от начала лечения ламотриджином может возникать побочное действие со стороны кожи в виде сыпи. В большинстве случаев высыпания умеренные и проходят без лечения, однако сообщалось о возникновении тяжёлых кожных реакций, таких как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз, которые требовали госпитализации и прекращения лечения Эпилепталом. Пациентам, у которых возникали синдром Стивенса-Джонсона или токсический эпидермальный некролиз после применения ламотриджина, назначать повторно ламотриджин нельзя.

У детей риск возникновения серьёзных кожных высыпаний выше, чем у взрослых.

У детей первые признаки кожных высыпаний могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачам следует уделить внимание возможности развития побочной реакции на препарат

КОНТРОЛЬНИК

у детей, у которых возникают высыпания и лихорадка на протяжении первых 8 недель терапии. Общий риск возникновения кожных высыпаний кожных высыпаний, очевидно, тесно связан с высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендованной схемы увеличения доз при терапии ламотриджином, а также с сопутствующим применением вальпроата.

С осторожностью следует применять ламотриджин для лечения больных, у которых были аллергия или высыпания при применении других противоэпилептических препаратов в анамнезе, поскольку частота появления умеренных высыпаний после лечения ламотриджином у этой группы пациентов была в 3 раза выше, чем в группе без такого анамнеза.

При появлении высыпаний на коже следует немедленно осмотреть пациента (как взрослого, так и ребёнка) и прекратить приём Эпилептала, если нет доказательств, что кожные высыпания не связаны с приемом препарата. Не рекомендуется повторно начинать лечение ламотриджином, если оно было прекращено из-за появления высыпаний вследствие предыдущего лечения ламотриджином. В таком случае при решении вопроса относительно повторного назначения препарата необходимо взвесить ожидаемую пользу от лечения и возможный риск.

Также сообщалось, что кожные высыпания являются частью синдрома гиперчувствительности, который сопровождается различными системными симптомами, включающими лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, изменения крови и нарушение функции печени, асептический менингит (см. раздел «Побочные реакции»). Синдром может иметь разные степени тяжести и иногда может приводить к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию крови и полиорганной недостаточности. Ранние признаки синдрома гиперчувствительности (например, лихорадка и лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии кожных высыпаний. При наличии таких симптомов пациента следует немедленно осмотреть и, при отсутствии других причин, прекратить приём Эпилептала.

Асептический менингит, который является одним из симптомов гиперчувствительности, в большинстве случаев имеет обратное развитие, однако в некоторых случаях может возвращаться при повторном назначении ламотриджина. Повторное назначение ламотриджина вызывает быстрое возвращение симптомов, которые часто имеют более тяжелый характер. Пациентам, которым ламотриджин был отменен в связи с появлением асептического менингита, назначать ламотриджин повторно нельзя.

*Суицидальный риск.* При лечении больных с различными показаниями (включая эпилепсию) противоэпилептическими препаратами сообщалось о суицидальных намерениях и поведении. По данным метаанализа рандомизированных плацебо контролируемых клинических исследований с применением противоэпилептических препаратов, включая ламотриджин, было продемонстрировано незначительное увеличение риска суицидальных намерений и поведения. Механизм этого риска неизвестен, однако имеющиеся данные не исключают возможности увеличения этого риска в связи с применением ламотриджина. Поэтому больных необходимо тщательно контролировать; в случае появления таких признаков больные и те, кто ухаживает за ними, должны обратиться за медицинской помощью.

По данным литературы, тяжелые эпилептические приступы могут вызывать рабдомиолиз, полиорганную недостаточность и синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, иногда с летальным исходом. Аналогичные случаи возможны и на фоне лечения ламотриджином.

*Биполярные расстройства.* За пациентами, которые лечатся Эпилепталом по поводу биполярного расстройства, необходимо внимательно наблюдать в случае клинического ухудшения (что включает появление новых симптомов) и при суицидальности, особенно в начале курса лечения или во время изменения дозирования. У некоторых пациентов, тех, кто имеет в анамнезе суицидальное поведение или мысли, у молодежи и у пациентов, которые демонстрировали в значительной степени суицидальные намерения до начала лечения, может увеличиться риск появления суицидальных мыслей или суицидальных попыток, что требует внимательного наблюдения во время лечения.

Пациентов и лиц, которые ухаживают за ними, следует предупреждать о необходимости наблюдения при каком-либо ухудшении их состояния (включая появление новых симптомов) и/или появлении суицидальных намерений/поведения или склонности к самоповреждению для

КОНТРОЛЬНИК

того, чтобы немедленно обратиться за медицинской помощью при возникновении этих симптомов. В таких случаях следует внести коррективы в терапевтический режим или даже прекратить лечение.

Дети и подростки. Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения у детей и подростков с большими депрессивными расстройствами и другими психиатрическими расстройствами.

Приём гормональных контрацептивов.

Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

Были получены данные, что комбинация этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг увеличивает выведение ламотриджина приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, уменьшает уровень ламотриджина (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий»). Для получения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев нужно увеличить (путем титрации) поддерживающую дозу ламотриджина (в 2 раза). У женщин, которые еще не принимают препараты-индукторы глюкуронизации ламотриджина и уже принимают гормональные контрацептивы (с недельным перерывом между курсами), может наблюдаться постепенное временное повышение уровня ламотриджина во время недельного перерыва. Это повышение будет большим, если дозу ламотриджина увеличить за день до или в течение недельного перерыва (см. раздел «Способ применения и дозы»). Поэтому женщины, которые начинают принимать пероральные контрацептивы или заканчивают курс применения пероральных контрацептивов, должны постоянно находиться под наблюдением врача и в большинстве случаев им нужна коррекция дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительные препараты не были изучены, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина.

Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

По результатам клинического исследования по изучению взаимодействия было выявлено незначительное увеличение выведения левоноргестрела и изменение уровня фолликулолестимулирующего и лютеинизирующего гормонов в сыворотке крови в случае, когда ламотриджин применяли вместе с гормональными контрацептивами (комбинация этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг). Влияние этих изменений на овуляцию яичников неизвестно. Но нельзя отбрасывать возможность, что у некоторых пациентов, которые одновременно принимают ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения приводят к снижению эффективности последних. Поэтому пациенты должны своевременно сообщать об изменениях в менструальном цикле, например о появлении внезапного кровотечения.

Влияние ламотриджина на субстраты органических катионных транспортеров 2 (ОКТ 2)

Ламотриджин является ингибитором почечной тубулярной секреции через белки органических катионных транспортеров. Это может вызывать увеличение плазменного уровня некоторых препаратов, которые экскретируются главным образом вышеуказанным путем. Поэтому применение Эпилептала с субстратами ОКТ 2, которые имеют узкий терапевтический индекс, например с дофетилидом, не рекомендуется.

Дигидрофолатредуктаза. Эпилептал является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому при длительном применении возможно его влияние на метаболизм фолатов. Однако при длительном применении ламотриджина не происходило каких-либо существенных изменений количества гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов в сыворотке крови и эритроцитах на протяжении 1 года и концентрации фолатов в эритроцитах на протяжении 5 лет.

Почечная недостаточность. В исследованиях одноразовой дозы у пациентов с терминальными стадиями почечной недостаточности концентрации ламотриджина в плазме крови существенно не изменялись. Однако возможна аккумуляция глюкуронидного метаболита. Поэтому при лечении пациентов с поражениями почек необходимо придерживаться осторожности.

Пациенты, которые принимают другие препараты, содержащие ламотриджин. Эпилептал не назначают пациентам, которые уже лечатся каким-либо другим препаратом, содержащим ламотриджин.

КОНТРОЛЬНИК

*Развитие у детей.* Данных относительно влияния ламотриджина на рост, половое созревание, формирование когнитивных, эмоциональных и поведенческих функций нет.

*Эпилепсия.* Резкое прекращение приёма Эпилептала, как и других противоэпилептических средств, может спровоцировать увеличение частоты приступов. За исключением случаев, когда состояние пациента требует резкого прекращения приёма препарата (как, например, при появлении высыпаний), дозу Эпилептала следует уменьшать постепенно, не менее 2 недель.

Может наблюдаться существенное клиническое ухудшение в частоте возникновения припадков вместо улучшения состояния. У больных, которые имеют более 1 типа приступов, улучшение контроля за одним типом приступов следует тщательно взвесить по сравнению с ухудшением контроля за другим типом приступов. Лечение ламотриджином может обострять миоклонические приступы.

Есть данные, что ответ на лечение комбинацией с индукторами ферментов слабее чем на лечение комбинацией неиндуцирующими ферменты противоэпилептическими средствами. Причина этого неизвестна.

При лечении детей с типичными малыми эпилептическими припадками эффект достигается не у всех пациентов.

#### *Биполярные расстройства*

*Дети.* Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском суицидальных намерений и поведения у детей с большими депрессивными расстройствами и другими психиатрическими расстройствами.

*Фертильность.* Применение ламотриджина в ходе репродуктивных исследований на животных не нарушало фертильность. Данных о влиянии ламотриджина на фертильность у людей нет.

*Тератогенность.* Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолат-редуктазы. Теоретически существует риск врожденных пороков плода человека, если женщина в период беременности лечится ингибиторами фолатов. Однако репродуктивные токсикологические исследования ламотриджина на животных в дозах, превышающих терапевтические дозы для людей, не выявили тератогенного эффекта.

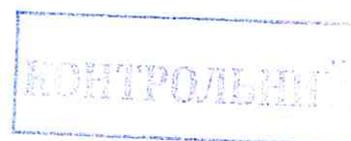
Препарат содержит лактозу, поэтому пациентам с редкими наследственными формами непереносимости галактозы, недостаточностью лактазы или синдромом глюкозо-галактозной мальабсорбции нельзя применять препарат.

#### ***Способность влиять на скорость реакции при управлении автотранспортом или работе с другими механизмами.***

Эффект ламотриджина, связанный с координацией зрения, движения глаз, управления телом, и субъективный седативный эффект не отличаются от такого при применении плацебо. При приеме ламотриджина сообщалось о головокружении и диплопии, поэтому пациенты должны сначала оценить собственную реакцию на лечение ламотриджином, перед тем как сесть за руль автомобиля или работать с другими механизмами. Поскольку существует индивидуальная реакция на противоэпилептические лекарственные средства, пациенту следует проконсультироваться с врачом относительно особенностей управления автомобилем в этих случаях.

#### ***Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие виды взаимодействий.***

Было установлено, что уридиндифосфоглукуронилтрансфераза – это фермент, который отвечает за метаболизм ламотриджина. Нет доказательств того, что ламотриджин может вызвать клинически значимую стимуляцию или угнетение окислительных ферментов печени, которые принимают участие в метаболизме лекарств, и маловероятно, что может возникнуть взаимодействие между ламотриджином и лекарствами, которые метаболизируются цитохромными P450 ферментами. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект умеренный и не имеет значительных клинических последствий.



**Таблица 6. Влияние других лекарственных средств на печеночные ферменты**

Лекарственные средства, значительно угнетающие печеночные ферменты	Лекарственные средства, значительно индуцирующие печеночные ферменты	Лекарственные средства, не угнетающие и не индуцирующие печеночные ферменты
Вальпроат	Карбамазепин Фенитоин Примидон Фенобарбитал Рифампицин Лопинавир/ритонавир Атазановир/ритонавир* Комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел**	Литий Бупропион Оланзапин Окскарбазепин Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат Зонизамид Арипипразол

\* см. раздел «Способ применения и дозы»

\*\* Другие пероральные контрацептивы и гормонозаместительные препараты не изучали, но они могут аналогично влиять на фармакокинетические свойства ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы» и раздел «Особенности применения»).

Взаимодействие с противосудорожными препаратами

Вальпроат, который тормозит глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и увеличивает средний период полужизни приблизительно в 2 раза.

Некоторые противосудорожные препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют печёночные ферменты, индуцируют метаболизм глюкуронизации ламотриджина и ускоряют метаболизм ламотриджина.

Есть сообщения о побочных явлениях со стороны центральной нервной системы, которые включали головокружение, атаксию, диплопию, помутнение зрения и тошноту у пациентов, которые получали карбамазепин одновременно с ламотриджином. Эти явления обычно исчезают при уменьшении дозы карбамазепина. Подобный эффект был выявлен при исследовании ламотриджина и окскарбазепина при участии здоровых взрослых добровольцев, но уменьшение дозы изучено не было.

В ходе исследований при участии здоровых взрослых добровольцев, которые принимали дозу ламотриджина 200 мг и дозу окскарбазепина 1200 мг, было выявлено, что окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин, в свою очередь, не менял метаболизм окскарбазепина.

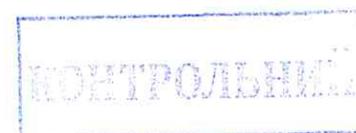
В ходе исследований при участии здоровых добровольцев было выявлено, что совместное применение фелбамата в дозе 1200 мг 2 раза в сутки и ламотриджина в дозе 100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней не имело клинически значимого влияния на фармакокинетику последнего.

Соответственно данным ретроспективного анализа плазменных уровней у пациентов, которые применяли ламотриджин с или без габапентина, было выявлено, что габапентин не меняет имеющийся уровень клиренса ламотриджина.

Потенциальное медикаментозное взаимодействие между леветирацином и ламотриджином было изучено путем оценивания уровня концентраций обоих препаратов в сыворотке крови во время плацебоконтролируемых клинических исследований. По этим данным, вещества не меняют фармакокинетику друг друга.

Стойкая концентрация ламотриджина в плазме крови не меняется при совместном применении с прегабалином (200 мг 3 раза в сутки). Фармакокинетического взаимодействия между ламотриджином и прегабалином нет.

Топирамат не влияет на плазменную концентрацию ламотриджина. Применение ламотриджина на 15 % увеличивает концентрацию топирамата.



По данным исследования, применение зонисаида (200-400 мг/сутки) вместе с ламотриджином (150-500 мг/сутки) в течение 35 дней для лечения эпилепсии не имело существенного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

Хотя описанные случаи изменения концентрации других противоэпилептических препаратов в плазме крови, контрольные исследования показали, что ламотриджин не влияет на концентрацию в плазме сопутствующих противоэпилептических средств. Результаты исследований *in vitro* свидетельствуют, что ламотриджин не вытесняет другие противоэпилептические препараты из их связей с белками.

#### Взаимодействие с другими психотропными веществами

При одновременном приеме 100 мг/день ламотриджина и 2 г глюконата лития, который применяли 2 раза в день в течение 6 дней 20 пациентам, фармакокинетика лития не изменилась.

Многоразовые пероральные дозы бупропиона не имели статистически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина в ходе исследований при участии 12 пациентов, только привели к слабому повышению уровня глюкуронида ламотриджина.

В ходе исследований при участии здоровых взрослых добровольцев 15 мг оланзапина уменьшали площадь под кривой «концентрация-время» и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно. Такой высокий эффект в клинической практике встречается редко. 200 мг ламотриджина не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Многоразовые пероральные дозы ламотриджина 400 мг в сутки не вызывали клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона при приеме разовой дозы 2 мг в ходе исследований при участии 14 здоровых взрослых добровольцев. При совместном применении 2 мг рисперидона с ламотриджином у 12 из 14 добровольцев сообщалось о возникновении сонливости по сравнению с 1 на 20 добровольцев при применении только рисперидона. Не выявлено ни одного случая сонливости при применении только ламотриджина.

В ходе клинического исследования при участии 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством, которые получали ламотриджин ( $\geq 100$  мг/день), доза арипипразола была увеличена с 10 мг/день до 30 мг/день в течение 7 дней и применяли еще в течение 7 дней. В общем наблюдалось приблизительно 10 % уменьшения  $C_{max}$  и AUC ламотриджина. Не ожидается, что эффект таких изменений будет иметь клинические последствия.

Эксперименты *in vitro* показали, что на формирование первичного метаболита ламотриджина, 2-N-глюкуронида, только минимально может влиять амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин, галоперидол или лоразепам. По данным изучения метаболизма буфуралола в микросомах печени человека можно определить, что ламотриджин не уменьшает клиренс препаратов, которые метаболизируются главным образом при помощи CYP2D6. Результаты *in vitro* экспериментов также дают возможность утверждать, что на клиренс ламотриджина вряд ли могут влиять клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон.

#### Взаимодействие с гормональными контрацептивами

##### *Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина*

В ходе исследования при участии 16 женщин-добровольцев, которые принимали таблетку ламотриджина с комбинацией этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг, было отмечено увеличение выведения ламотриджина приблизительно в 2 раза, что, в свою очередь, вызвало уменьшение площади под кривой «концентрация-время» и  $C_{max}$  ламотриджина в среднем на 52 % и 39 % соответственно. Концентрация ламотриджина в сыворотке крови постепенно росла в течение недельного перерыва, достигая в среднем приблизительно в 2 раза высшей концентрации ближе к концу недельного перерыва, чем при совместном применении препаратов (см. раздел «Способ применения и дозы» и раздел «Особенности применения»).

##### *Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов*

По данным исследований, у 16 женщин-добровольцев неизменная доза ламотриджина 300 мг не влияла на фармакокинетику этинилэстрадиола, который является частью комбинированной таблетки перорального контрацептива. Наблюдалось постоянное небольшое увеличение выведения левоноргестрела, что, в свою очередь, вызывало уменьшение площади под кривой «концентрация-время» и  $C_{max}$  левоноргестрела в среднем на 19 % и 12 % соответственно. Измерение сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона, лютеинизирующего гормона и эстрадиола в течение исследования показало угнетение яичниковой гормональной

КОНТРОЛЬНИК

активности у некоторых женщин, хотя измерения уровня прогестерона в сыворотке крови выявили, что нет никаких гормональных симптомов овуляции ни у одной из 16 женщин. Влияние изменений уровней сывороточных фолликулостимулирующего и лютеинизирующего гормонов и незначительного увеличения выведения левоноргестрела на активность яичниковой овуляции неизвестно (см. раздел «Особенности применения»). Влияние ламотриджина в суточной дозе более 300 мг не исследовали. Исследования других гормональных контрацептивов также не проводили.

#### Взаимодействие с другими лекарственными средствами

В ходе исследований при участии 10 мужчин-добровольцев, которые принимали рифампицин, увеличивался уровень выведения и уменьшался период полураспада ламотриджина вследствие индукции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронизацию. Для пациентов, получающих сопутствующую терапию рифампицином, нужно придерживаться режима лечения, рекомендованного для лечения ламотриджином и соответствующими индукторами глюкуронизации (см. раздел «Особенности применения»).

По данным исследований при участии здоровых добровольцев, лопинавир/ритонавир приблизительно вдвое снижают плазменную концентрацию ламотриджина путем индукции глюкуронизации. Для лечения пациентов, которые уже применяют лопинавир/ритонавир, следует придерживаться режима терапии, рекомендованного при применении ламотриджина и индукторов глюкуронизации (см. раздел «Особенности применения»).

По данным исследований при участии здоровых добровольцев, применение атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) уменьшало AUC и  $C_{max}$  ламотриджина в плазме крови (в дозе 100 мг) в среднем на 32 % и 6 % соответственно (см. раздел «Особенности применения»).

Данные изучения *in vitro* влияния ламотриджина на органические катионные транспортеры 2 (ОКТ 2) продемонстрировали, что ламотриджин, но не N(2)-глюкуронид метаболит, является ингибитором ОКТ 2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные демонстрируют, что ламотриджин является более мощным ингибитором ОКТ 2, чем циметидин, с  $IC_{50}$  показателями 53,8  $\mu$ M и 186  $\mu$ M соответственно (см. раздел «Особенности применения»).

#### Взаимодействие с привлечением лабораторных тестов

Сообщалось о взаимодействии ламотриджина с тестами, которые применяются для быстрого определения некоторых лекарственных средств в моче, результатом чего могут стать ложнопозитивные показатели, особенно при определении фенциклидина. Для подтверждения позитивных результатов необходимо применить альтернативный более специфический химический метод.

#### **Фармакологические свойства.**

**Фармакодинамика.** Ламотриджин – противосудорожный препарат, блокирует потенциалзависимые натриевые каналы пресинаптических мембран нейронов в фазе медленной инактивации. Блокирует избыточное высвобождение нейромедиаторов, главным образом глутаминовой кислоты – «возбуждающей» аминокислоты, играющей ключевую роль в развитии эпилептических припадков.

**Фармакокинетика.** После приема внутрь быстро и полностью всасывается из желудочно-кишечного тракта. Максимальная концентрация в плазме крови достигается примерно через 2,5 часа, время ее достижения может увеличиваться после приема пищи без изменения степени абсорбции. Имеет линейный фармакокинетический профиль при приеме до 450 мг. Связывание с белками плазмы – около 55 %. Объем распределения – 0,92-1,22 л/кг. Метаболизируется в печени при участии фермента глюкуронилтрансферазы с образованием N-глюкуронида. Клиренс у взрослых составляет в среднем  $39 \pm 14$  мл/мин, период полувыведения – 29 часов независимо от дозы препарата. Проникает в грудное молоко в концентрации, достигающей 40-60 % от концентрации в плазме крови. Выводится главным образом в виде метаболитов (глюкуронидов) и частично (менее 10 %) в неизменном виде с мочой, около 2 % – с фекалиями.

При одновременном приеме с препаратами, индуцирующими микросомальные окислительные ферменты печени, период полувыведения уменьшается примерно до 14 часов, при сочетании с препаратами вальпроевой кислоты (ингибируют микросомальные окислительные ферменты печени) – увеличивается до 70 часов. Ламотриджин не влияет на фармакокинетику других

КОНТРОЛЬНЫЕ

противоэпилептических препаратов.

У детей до 12 лет клиренс ламотриджина, рассчитанный по массе тела, выше, чем у взрослых, период полувыведения меньше. Наиболее высокий клиренс у детей до 5 лет. У молодых и пожилых пациентов значимых отличий клиренса не наблюдается.

У пациентов с хронической почечной недостаточностью средние значения клиренса составляют 0,42 мл/мин/кг, у пациентов, находящихся на гемодиализе, – 0,33 мл/мин/кг между сеансами гемодиализа и 1,57 мл/мин/кг во время гемодиализа; средние значения периода полувыведения – 42,9 часа, 57,4 и 13 часов соответственно. В течение 4-часового сеанса гемодиализа выводится около 20 % ламотриджина.

У пациентов с нарушениями функции печени легкой, средней и тяжелой степени (классы А, В и С по Чайлду-Пью) средние значения клиренса составляют 0,31, 0,24 и 0,1 мл/мин/кг соответственно.

#### **Фармацевтические характеристики.**

**Основные физико-химические свойства:** таблетки по 25 мг и 100 мг круглой формы с двояковыпуклой поверхностью, бледно-жёлтого цвета; таблетки по 50 мг круглой формы, плоскоцилиндрические с риской и фаской, бледно-жёлтого цвета. На поверхности допускаются незначительные мраморность и вкрапления.

**Срок годности.** 3 года.

Не применять препарат после окончания срока годности, указанного на упаковке.

#### **Условия хранения.**

Хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С. Хранить в недоступном для детей месте.

**Упаковка.** По 10 таблеток в блистере. По 3 блистера в пачке.

**Категория отпуска.** По рецепту.

**Производитель.** ПАО «Фармак».

**Местонахождение.** Украина, 04080, г. Киев, ул. Фрунзе, 63.

**Дата последнего пересмотра.** 06.03.2015.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного доось та достовірно  
відомими даними щодо застосування  
лікарського засобу

*С.Г.П.*

КОНТРОЛЬНИК

*mmh*