

## **УТВЕРЖДЕНА**

Приказом Председателя  
РГУ «Комитет медицинского  
и фармацевтического контроля  
Министерства здравоохранения  
Республики Казахстан»

от « \_ » \_\_\_\_\_ 20\_\_ г.

№ \_\_\_\_\_

### **Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)**

#### **Торговое наименование**

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®

#### **Международное непатентованное название**

Ламотриджин

#### **Лекарственная форма, дозировка**

Таблетки жевательные 25 мг, 50 мг.

#### **Фармакотерапевтическая группа**

Нервная система. Противоэпилептические препараты.

Противоэпилептические препараты другие. Ламотриджин.

Код АТХ N03AX09

#### **Показания к применению**

##### Эпилепсия

##### Взрослые и подростки в возрасте от 13 лет и старше

- в качестве вспомогательной терапии или монотерапии парциальных и генерализованных эпилептических приступов, включая тонико-клонические судороги.
- судороги при синдроме Леннокса-Гасто. ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® применяют в качестве вспомогательной терапии, также допускается его применение в качестве первичного противоэпилептического препарата (ПЭП) на начальной стадии синдрома Леннокса-Гасто.

##### Дети и подростки в возрасте от 2 до 12 лет

- в качестве вспомогательной терапии парциальных и генерализованных эпилептических приступов, включая тонико-клонические судороги и судороги при синдроме Леннокса-Гасто
- монотерапия типичных абсансов.

Если рассчитанная доза для детей составляет менее 2,5 мг в день, то ламотриджин не может быть использован. НЕ пытайтесь вводить частичные количества жевательных таблеток.

## Биполярное расстройство

### Взрослые в возрасте от 18 лет и старше

- профилактика депрессивных эпизодов у пациентов с биполярным расстройством I типа, которые испытывают преимущественно депрессивные эпизоды.

Препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® не показан для лечения острых маниакальных или депрессивных эпизодов.

## **Перечень сведений, необходимых до начала применения**

### ***Противопоказания***

- гиперчувствительность к действующему веществу или к любому из вспомогательных веществ
- дети с эпилепсией в возрасте до 2-х лет
- период беременности и кормления грудью
- пациенты с биполярными нарушениями в возрасте до 18 лет

### ***Необходимые меры предосторожности при применении***

#### Кожная сыпь

Сообщалось о нежелательных кожных реакциях, которые обычно развивались в течение первых восьми недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носили легкий характер и проходили самостоятельно, однако также сообщалось о серьезных высыпаниях, потребовавших госпитализацию и отмену приема ламотриджина. Данные реакции включали такие потенциально опасные для жизни высыпания как синдром Стивенса-Джонсона (ССД), токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром), известную как синдром гиперчувствительности (HSS).

У взрослых пациентов, участвующих в клинических исследованиях с соблюдением текущих рекомендаций по применению ламотриджина, частота встречаемости серьезных кожных высыпаний составляет около 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине случаев сообщалось о синдроме Стивенса-Джонсона (1 на 1000). В клинических исследованиях у пациентов с биполярным расстройством частота встречаемости серьезных кожных высыпаний составляет около 1 на 1000.

Риск развития серьезных кожных высыпаний выше у детей, чем у взрослых. На основании имеющихся данных, полученных в ряде исследований, можно предположить, что частота встречаемости кожных высыпаний, потребовавших госпитализацию, составляет от 1 на 300 до 1 на 100 детей с эпилепсией.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за симптомы инфекции, поэтому врачам следует учитывать возможность развития реакции на лечение ламотриджином у детей, у которых симптомы сыпи и лихорадки появились на протяжении первых восьми недель терапии. Кроме того, общий риск появления сыпи тесно связан с:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы при терапии ламотриджином
- одновременный прием вальпроата.

Также необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе аллергию или сыпь при применении других ПЭП, поскольку у таких пациентов частота встречаемости несерьезной сыпи после лечения ламотриджином наблюдалась приблизительно в три раза чаще по сравнению с пациентами без аналогичного анамнеза. Было показано, что аллель HLA-B\*1502 у лиц азиатского (в первую очередь ханьского и тайского) происхождения ассоциирован с риском развития SJS/TEN при лечении ламотриджином. Если известно, что у этих пациентов положительный результат на HLA-B\*1502, следует тщательно рассмотреть возможность применения ламотриджина.

Всех пациентов (взрослых и детей), у которых развилась сыпь, необходимо срочно обследовать, а прием препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® следует немедленно отменить, пока не будет установлено, что развитие сыпи точно не вызвано терапией ламотриджином. Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® у пациентов, прекративших его применение вследствие сыпи, развившейся при предшествующем лечении ламотриджином, за исключением случаев, когда потенциальная польза точно превышает риск. В случае развития у пациента ССД, ТЭН или DRESS-синдрома при применении ламотриджина, никогда не следует возобновлять лечение ламотриджином таких пациентов. Также сообщалось, что сыпь развивалась как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с проявлением различных системных симптомов, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица и гематологические нарушения, нарушения со стороны печени, асептический менингит. Синдром характеризуется широким спектром клинической тяжести и, в редких случаях, может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже при отсутствии проявлений сыпи. При наличии таких признаков и симптомов пациента следует немедленно обследовать и прекратить применение препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®, если невозможно установить альтернативную этиологию.

В большинстве случаев асептический менингит был обратим при отмене препарата и в ряде случаев возобновлялся при повторном его применении. Повторное применение приводило к быстрому возвращению симптомов, которые часто были более тяжелыми. Препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® не назначают повторно пациентам, прекратившим его прием вследствие асептического менингита, при предыдущем лечении ламотриджином.

Были также сообщения о реакциях фоточувствительности, связанных с применением ламотриджина. В нескольких случаях реакция происходила

при высокой дозе (400 мг и более), при повышении дозы или быстром повышении титрования. При подозрении на фоточувствительность, связанную с ламотриджином, у пациента с признаками фоточувствительности (например, солнечный ожог) следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения. Если продолжение лечения ламотриджином считается клинически оправданным, пациенту следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света и искусственного ультрафиолетового излучения и принимать защитные меры (например, использовать защитную одежду и солнцезащитные кремы).

#### Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Сообщалось о случаях развития ГЛГ у пациентов, принимающих ламотриджин. ГЛГ характеризуется такими клиническими признаками и симптомами, как лихорадка, сыпь, неврологические симптомы, гепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопения, повышение сывороточной концентрации ферритина, гипертриглицеридемия и нарушения функции печени и свертывания крови. Симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения, ГЛГ может быть опасен для жизни. Необходимо сообщить пациентам о проявлениях симптомов ГЛГ, они должны немедленно обратиться к врачу, если испытывают такие симптомы во время терапии ламотриджином.

Необходимо срочно обследовать пациентов, у которых развиваются указанные признаки и симптомы, и рассмотреть диагноз ГЛГ. Следует прекратить терапию ламотриджином, если невозможно установить альтернативную этиологию.

#### Усиление клинических проявлений и риск суицида

Сообщалось о суицидальных мыслях и поведении у пациентов, получавших лечение ПЭП по нескольким показаниям. Мета-анализ плацебо-контролируемых исследований ПЭП показал повышенные риск развития суицидальных мыслей и поведения. Механизм данного риска не известен, а имеющиеся данные не исключают возможности повышенного риска для ламотриджина.

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

У пациентов с биполярным расстройством могут усугубиться симптомы депрессии и/или проявиться признаки суицидальности, вне зависимости от применения лекарственных препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®. Поэтому пациенты, принимающие ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® для лечения биполярного расстройства, должны находиться под тщательным наблюдением на предмет усиления клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения или во

время изменения дозы. У некоторых пациентов, например, имеющих в анамнезе суицидальное поведение или мысли, взрослых пациентов молодого возраста и пациентов с выраженным суицидальным мышлением перед началом лечения, возможен повышенный риск появления суицидальных мыслей или попыток суицида, и за ними необходимо тщательно вести наблюдение во время лечения.

Следует рассмотреть возможность изменения схемы терапии, включая возможность отмены приема препарата, у пациентов с усилением клинических проявлений (включая развитие новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы носят тяжелый характер, появились внезапно или не являлись частью симптомов, присутствовавших у пациента ранее.

#### Гормональные контрацептивы

##### Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина

При применении комбинации этинилэстрадиолом/левоноргестрелом (30 мкг/150 мкг) клиренс ламотриджина повышается приблизительно в два раза, что приводит к снижению концентрации ламотриджина. Снижение уровней ламотриджина приводит к потере контроля над припадками. После титрации, для достижения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев потребуются более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (двукратные). При прекращении приема гормональных контрацептивов клиренс ламотриджина может уменьшиться вдвое. Повышение концентраций ламотриджина может сопровождаться развитием нежелательных реакций, зависящих от дозы. Пациенты должны находиться под наблюдением для выявления таких нежелательных реакций.

У женщин, которые еще не применяли индуктор глюкуронизации ламотриджина и используют гормональные контрацептивы, предусматривающие одну неделю не активного лечения (например, «без применения контрацептивных препаратов»), произойдет постепенное транзиторное повышение концентраций ламотриджина в течение недельного перерыва в приеме контрацептивов. Степень повышения будет больше при увеличении дозы ламотриджина за несколько дней до или в течение недели неактивного лечения. Изменение уровней ламотриджина такого порядка может быть связано с возникновением нежелательных реакций. Поэтому, в качестве терапии первой линии следует рассмотреть возможность использования противозачаточных средств, у которых не предусмотрена неделя без приема контрацептива (например, непрерывные гормональные контрацептивы или негормональные методы). Врачам следует проводить надлежащее клиническое ведение женщин, начинающих или прекращающих прием гормональных контрацептивов во время терапии ламотриджином, и в большинстве случаев потребуются коррекция дозы ламотриджина.

Взаимодействие с другими пероральными контрацептивами и заместительной гормональной терапией (ЗГТ) и ламотриджином не

изучалось, хотя данные препараты могут оказать аналогичное действие на фармакокинетические параметры ламотриджина.

#### Действие ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов

В исследовании взаимодействия с участием 16 здоровых добровольцев было показано, что одновременное применение ламотриджина с гормональным контрацептивом (комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел) вызывает умеренное повышение клиренса левоноргестрела и изменение уровней ФСГ и ЛГ в сыворотке крови. Влияние данных изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако, нельзя исключить возможность, что эти изменения приведут к снижению эффективности контрацептивов у некоторых пациентов, применяющих гормональные препараты одновременно с ламотриджином. Поэтому пациентов следует проинформировать о необходимости немедленно сообщить об изменениях менструального цикла, т.е., о межменструальном кровотечении.

#### Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому, при длительной терапии существует вероятность действия на метаболизм фолатов. Однако, при длительном применении у человека ламотриджин не вызывал значимых изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцита, или концентрации фолатов в сыворотке крови или эритроцитах при приеме в течение 1 года, или концентрации фолатов в эритроцитах при приеме в течение 5 лет.

#### Почечная недостаточность

В исследованиях с однократным применением препарата у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, концентрации ламотриджина в плазме крови значимо не менялись. Однако ожидается накопление глюкуронидного метаболита; следует соблюдать осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

#### Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Без консультации врача препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® нельзя применять пациентам, принимающим другие препараты, содержащие ламотриджин.

#### Бругада-тип ЭКГ и другие нарушения сердечного ритма и проводимости

У пациентов, получавших ламотриджин, сообщалось об отклонении сегментов ST-T, что указывает на возможность развития аритмии и картины ЭКГ, характерной для синдрома Бругада. Применение ламотриджина следует тщательно рассмотреть у пациентов с синдромом Бругада.

#### Действие ламотриджина на катионных переносчиков органических субстратов 2

Ламотриджин является ингибитором секреции почечных канальцев через белки катионных переносчиков органических субстратов 2. Это может привести к повышению уровня некоторых лекарственных препаратов в плазме, из числа тех, которые в значительной степени выводятся из организма по этому пути. Не рекомендуется одновременное применение

ламотриджина и препаратов катионных переносчиков органических субстратов 2 с узким терапевтическим индексом, например, дофетилид.

#### Развитие детей

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

#### Особые указания при эпилепсии

Как и при применении других ПЭП, резкая отмена препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® может спровоцировать возобновление припадков. Дозу препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® следует снижать постепенно на протяжении двух недель, за исключением случаев, когда резкая отмена препарата вызвана требованием безопасности (например, сыпь).

В литературе описаны случаи, когда тяжелые судорожные припадки, включая эпилептический статус, могли привести к рабдомиолизу, полиорганной недостаточности и диссеминированному внутрисосудистому свертыванию, иногда с летальным исходом. Подобные случаи наблюдались при применении ламотриджина.

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

При применении ламотриджина могут усиливаться миоклонические припадки.

Существующие данные позволяют предположить, что ответ на лечение в комбинации с ферментными индукторами менее выражен, чем при комбинации с неферментными индукторами противозепилептических препаратов. Причина остается неясной.

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

#### Особые указания при биполярном расстройстве

##### *Дети и подростки младше 18 лет*

Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском развития суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с сильным депрессивным расстройством и другими психическими нарушениями.

##### ***Взаимодействия с другими лекарственными препаратами***

Исследования взаимодействия были проведены только у взрослых.

Уридин-5'-дифосфо (УДФ)-глюкуронилтрансферазы (UGTs) являются ферментами, отвечающими за метаболизм ламотриджина. Таким образом, лекарственные препараты, которые вызывают или ингибируют глюкуронирование, могут влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы фермента цитохрома P450 3A4 (CYP3A4), которые, как известно, также индуцируют UGT, также могут усиливать метаболизм ламотриджина.

Препараты, способные оказывать клинически значимое влияние на метаболизм ламотриджина, представлены в таблице 1.

Таблица 1: Влияние других лекарственных препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

<i>Лекарственные препараты, оказывающие значимое ингибирующее действие на глюкуронизацию ламотриджина</i>	<i>Лекарственные препараты, оказывающие значимое индуцирующее действие на глюкуронизацию ламотриджина</i>	<i>Лекарственные препараты, не оказывающие значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина</i>
Вальпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир/ритонавир	Топирамат
	Комбинация этинилэстрадиол/левоноргестрел**	Зонисамид
	Атазанавир/ритонавир*	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол
		Лакосамид
		Перампанел

\* Для указаний по дозировке

\*\* Применение других пероральных контрацептивов и ЗГТ не изучалось, хотя, они могут оказывать аналогичное действие на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование ферментов цитохрома P450. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но это действие является умеренным и маловероятно, что оно имеет клинически значимые последствия.

#### Взаимодействия с противоэпилептическими препаратами

Вальпроат, ингибирующий глюкуронирование ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет средний период полувыведения ламотриджина почти в два раза. При одновременном применении вальпроата пациенты должны применять соответствующую схему лечения. Некоторые ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), индуцирующие ферменты цитохрома P450, также индуцируют



UGTs и, следовательно, ускоряют метаболизм ламотриджина. При одновременном применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала или примидона, пациенты должны применять соответствующую схему лечения. Сообщалось о нежелательных реакциях со стороны центральной нервной системы, таких как головокружение, атаксия, диплопия, нечеткость зрения и тошнота у пациентов, принимающих карбамазепин, после начала применения ламотриджина. Обычно эти нежелательные реакции проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании с применением ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но снижение дозы не изучалось.

В литературе имеются сообщения о снижении уровней ламотриджина при применении ламотриджина одновременно с окскарбазепином. Однако, в проспективном исследовании у здоровых взрослых добровольцев, принимающих ламотриджин в дозе 200 мг и окскарбазепин в дозе 1200 мг, окскарбазепин не менял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не влиял на метаболизм окскарбазепина. Поэтому у пациентов, получающих одновременно окскарбазепин, следует использовать схему лечения для вспомогательной терапии ламотриджином без вальпроата и без индукторов глюкуронизации ламотриджина.

В исследовании с участием здоровых добровольцев одновременное применение фелбамата (1200 мг два раза в сутки) и ламотриджина (100 мг два раза в сутки на протяжении 10 дней) не оказывало клинически значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина.

На основании ретроспективного анализа уровней препарата в плазме крови пациентов, получавших ламотриджин с габапентином и без него, было установлено, что габапентин не приводит к изменению видимого клиренса ламотриджина.

Потенциальные взаимодействия между леветирацетамом и ламотриджином оценивали путем определения сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Полученные данные показали, что ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама, а леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина.

Одновременное применение с прегабалином (200 мг 3 раза в сутки) не оказывало влияния на равновесные концентрации ламотриджина в плазме крови. Отсутствуют фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином.

Применение топирамата не приводило к изменению концентрации ламотриджина в плазме крови. Прием ламотриджина приводил к повышению концентраций топирамата на 15%.

В исследовании у пациентов с эпилепсией одновременное применение зонизамида (от 200 до 400 мг/сутки) и ламотриджина (от 150 до 500 мг/сутки) в течение 35 дней не оказало значительного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

В плацебо-контролируемых клинических исследованиях у пациентов с парциальными припадками, одновременное применение лакосамида (200, 400 или 600 мг/сутки) не оказало влияние на концентрации ламотриджина в плазме крови.

В объединенном анализе данных трех плацебо-контролируемых клинических испытаний, в которых изучалась вспомогательная терапия перампанелом у пациентов с парциальными и первичными генерализованными тонико-клоническими приступами, самая высокая оцененная доза перампанела (12 мг/сутки) увеличила клиренс ламотриджина менее чем на 10%. Действие такой величины не считается клинически значимым.

Несмотря на наличие сообщений об изменениях концентраций других ПЭП в плазме крови, в контролируемых исследованиях отсутствуют доказательства влияния ламотриджина на концентрации одновременно применяемых ПЭП в плазме крови. Данные, полученные в исследованиях *in vitro*, показывают, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из мест связывания с белками.

#### Взаимодействия с другими психоактивными веществами

Фармакокинетика лития не изменилась после применения лития глюконата безводного в дозе 2 г два раза в сутки на протяжении шести дней у 20 здоровых добровольцев при одновременном применении ламотриджина в дозе 100 мг/сутки.

Бупропион при многократном приеме внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 пациентов, и вызывал только небольшое увеличение 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. Как правило, действие такой величины, не будет иметь клиническую значимость. Ламотриджин в дозе 200 мг, не оказал влияние на фармакокинетику оланзапина.

Ламотриджин при многократном приеме внутрь в дозе 400 мг в сутки не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона, применяемого однократно в дозе 2 г, у 14 здоровых взрослых добровольцев. После одновременного применения рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина, 12 из 14 добровольцев сообщили о появлении сонливости по сравнению с 1 из 20 при применении только рисперидона, при применении только ламотриджина никто не сообщил о появлении сонливости.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (от 100 до 400 мг/сутки), дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сутки до окончательных 30 мг/сутки в течение 7 дней, а далее продолжали прием 1 раз в сутки в течение дополнительных 7 дней. Наблюдалось среднее снижение  $C_{max}$  и AUC ламотриджина приблизительно на 10%. Не ожидается, что действие такой величины будет иметь клиническое последствие.

В экспериментах *in vitro* показано, что при совместной инкубации с амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, флуоксетином, галоперидолом или лоразепамом происходит минимальное ингибирование образования первичного метаболита ламотриджина, 2-N-глюкуронида. Эти эксперименты также позволяют предположить низкую вероятность ингибирования метаболизма ламотриджина под действием клозапина, флуоксетина, фенелзина, рисперидона, сертралина или тразодона. Кроме того, исследование метаболизма буфуралола с использованием препаратов микросом печени человека показало, что ламотриджин не снижает клиренс лекарственных препаратов, метаболизируемых преимущественно изоферментом CYP2D6.

#### Взаимодействия с гормональными контрацептивами

##### Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев, применение 30 мкг этинилоэстрадиола/150 мкг левоноргестрела в виде таблетки комбинированного перорального контрацептива вызывало приблизительно двукратное увеличение клиренса ламотриджина, принимаемого внутрь, что привело к среднему снижению AUC и  $C_{max}$  на 52% и 39%, соответственно. Сывороточные концентрации ламотриджина повышались на протяжении недели неактивного лечения (включая «неделю без применения контрацептива»), при этом концентрации препарата перед приемом очередной дозы в конце недели неактивного лечения были в среднем приблизительно в два раза выше, чем во время их одновременного применения. Не требуется коррекция рекомендуемых схем повышения дозы ламотриджина на основании применения исключительно гормональных контрацептивов, но поддерживающую дозу ламотриджина в большинстве случаев необходимо увеличить или уменьшить в начале или при прекращении приема гормональных контрацептивов.

##### Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев, ламотриджин, применяемый в дозе 300 мг в равновесном состоянии, не оказывал влияния на фармакокинетику этинилоэстрадиолового компонента комбинированного перорального контрацептива в таблетках. Наблюдалось умеренное повышение клиренса левоноргестрелового компонента, принимаемого внутрь, что привело к среднему снижению AUC и  $C_{max}$  левоноргестрела на 19% и 12%, соответственно. Измерение сывороточных уровней фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время исследования показали некоторое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя результаты определения сывороточной концентрации прогестерона показали отсутствие гормональных признаков овуляции у всех 16 женщин. Влияние умеренного увеличения клиренса левоноргестрела и изменений сывороточных концентраций ФСГ и ЛГ на

овуляторную активность яичников неизвестно. Влияние ламотриджина, применяемого в дозах, отличных от 300 мг/сутки, не изучалось, исследования с применением других женских гормональных препаратов не проводились.

#### Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

В исследовании с участием 10 добровольцев мужского пола, рифампицин увеличивал клиренс ламотриджина и уменьшал период полувыведения ламотриджина за счет индукции печеночных ферментов, отвечающих за глюкуронизацию. При одновременном применении рифампицина, пациентам следует применять соответствующую схему лечения.

В исследовании с участием здоровых добровольцев, лопинавир/ритонавир приблизительно вдвое снижал концентрации ламотриджина в плазме крови, вероятно, за счет индукции глюкуронизации. При одновременном применении лопинавира/ритонавира, пациентам следует применять соответствующую схему лечения.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводил к снижению значений AUC и C<sub>max</sub> ламотриджина в плазме крови (в разовой дозе 100 мг) в среднем на 32% и 6%, соответственно. При одновременном применении атазанавира/ритонавира, пациентам следует применять соответствующую схему лечения.

Данные оценки в условиях *in vitro* показали, что ламотриджин, а не его метаболит 2(N)-глюкуронид, является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов 2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов 2 со значением IC<sub>50</sub>, равным 53.8 мкМ. Одновременный прием ламотриджина с лекарственными средствами, выделяемыми почками, которые являются катионными переносчиками органических субстратов 2 (например, метформин, габапентин и варениклин), может привести к повышению уровня этих лекарственных препаратов в плазме крови. Клиническое значение этих данных не четко определено, однако следует соблюдать осторожность у пациентов, которым назначают данные лекарственные препараты.

#### Взаимодействия с лабораторными анализами

Сообщалось, что ламотриджин мешает проведению анализа в некоторых быстрых тестах мочи на наркотики, что может привести к ложно положительным результатам, особенно для фенциклидина (РСР). Для подтверждения положительного результата следует использовать более специфический альтернативный химический метод.

#### **Специальные предупреждения**

##### Информация о вспомогательных веществах

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® содержит в качестве вспомогательного вещества аспартам, который содержит источник фенилаланин, поэтому может оказаться вредным для людей с фенилкетонурией.

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в 1 таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® содержит в качестве вспомогательного вещества лактозы моногидрат, поэтому пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией не следует принимать этот препарат.

#### *Во время беременности или лактации*

Большое количество данных по беременным женщинам, получавшим монотерапию ламотриджином в первом триместре беременности (более 8700 женщин), не подтверждают общего увеличения риска возникновения серьезных врожденных пороков развития, включая расщелины верхней губы и неба. Исследования на животных показали токсическое действие на внутриутробное развитие.

Если терапия препаратом ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® признана необходимой во время беременности, рекомендуется применять минимально возможную терапевтическую дозу.

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее действие на дигидрофолатредуктазу и, следовательно, теоретически может привести к повышенному риску поражения эмбриона и плода за счет снижения уровня фолиевой кислоты. При планировании беременности и на ранних сроках беременности можно рассмотреть необходимость приема фолиевой кислоты.

Физиологические изменения, происходящие во время беременности, могут влиять на концентрации ламотриджина и/или терапевтическое действие. Сообщалось о снижении уровней ламотриджина в плазме крови во время беременности с потенциальным риском потери контроля над припадками. После родов уровни ламотриджина могут быстро увеличиваться с риском развития нежелательных реакции, зависящих от дозы. Поэтому сывороточные концентрации ламотриджина следует контролировать перед, во время и после беременности, а также сразу после родов. При необходимости следует провести подбор дозы для поддержания сывороточной концентрации ламотриджина на том же уровне, что и до беременности, или подобрать дозу в зависимости от клинического ответа. Кроме того, после родов следует контролировать нежелательные реакции, связанные с дозой.

Недостаточно данных о применении ламотриджина в комбинациях с политерапией для оценки зависимости риска возникновения пороков развития при приеме других препаратов от сопутствующего применения ламотриджина.

Как и в случае других лекарственных препаратов, применять ламотриджин во время беременности, следует только если ожидаемая польза перевешивают потенциальный риск.

Сообщалось, что ламотриджин проникает в грудное молоко в очень разных концентрациях, общий уровень ламотриджина у грудных детей может

достигать примерно 50% от материнского уровня. У некоторых грудных детей сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых развивается фармакологическое действие. Следует оценить потенциальную пользу грудного вскармливания относительно потенциального риска развития нежелательных реакций у ребенка. Если во время терапии ламотриджином женщина решается на грудное вскармливание, то ребенок должен находиться под наблюдением на предмет развития таких нежелательных реакций, как седативный эффект, сыпь и слабое увеличение массы тела.

Доклинические исследования не выявили нарушений фертильности при применении ламотриджина.

#### Риск, связанный с противосудорожными препаратами в целом

Женщинам, способным к деторождению, необходимо пройти консультацию у специалиста. При планировании беременности следует пересмотреть противосудорожную терапию. Женщинам, получающим лечение эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения терапии ПЭП, поскольку это может привести к прорывным припадкам, которые могут иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. По сравнению с монотерапией терапия с применением нескольких ПЭП связана с повышенным риском возникновения врожденных пороков развития, поэтому, по мере возможности, следует проводить монотерапию.

#### Риск, связанный с приемом ламотриджина

Прием ламотриджина не ухудшал фертильность в исследованиях репродуктивной функции у животных. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.

#### *Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Поскольку существует индивидуальная вариабельность ответа на терапию ПЭП, пациентам, принимающим препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® для лечения эпилепсии, следует проконсультироваться со своим врачом по конкретным вопросам, связанным с управлением транспортными средствами и эпилепсией.

Исследования влияния препарата на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. В двух исследованиях с участием добровольцев было показано, что влияние ламотриджина на тонкую зрительно-двигательную координацию, движение глаз, равновесие тела и субъективные седативные эффекты не отличалось от таковых при применении плацебо. В клинических исследованиях с применением ламотриджина сообщалось о нежелательных реакциях неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Следовательно, пациенты должны оценить влияние терапии препаратом ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® перед тем, как приступить к управлению транспортными средствами или работе с механизмами.

## Рекомендации по применению

### *Режим дозирования*

Если рассчитанную дозу ламотриджина (например, для применения у детей с эпилепсией или у пациентов с нарушением функции печени) невозможно разделить на количество целых таблеток, необходимо принимать дозу, равную меньшему количеству целых таблеток.

### Возобновление терапии

При возобновлении применения препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®, лечащий врач должен оценить необходимость увеличения поддерживающей дозы у пациентов, прекративших лечение препаратом ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® по любым причинам, поскольку существует риск развития кожных высыпаний тяжелой степени при назначении высоких начальных доз препарата и превышении рекомендуемого увеличения дозы ламотриджина. Чем больше времени прошло после приема последней дозы препарата, тем более тщательной должна быть оценка назначаемой поддерживающей дозы. Если перерыв в приеме превышает пять периодов полувыведения ламотриджина, то доза препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

Не рекомендуется возобновлять терапию препаратом ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® у пациентов, прекративших его применение в связи с развитием сыпи, вызванной предшествующим лечением ламотриджином, за исключением случаев, когда потенциальная польза точно превышает риск.

### Эпилепсия

Ниже представлены рекомендации по повышению доз и поддерживающим дозам для взрослых и подростков в возрасте от 13 лет и старше (Таблица 2), а также для детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (Таблица 3). Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу и последующую схему повышения доз.

При отмене приема сопутствующих ПЭП или добавлении других ПЭП/лекарственных препаратов к схемам лечения с применением ламотриджина следует учитывать возможное действие таких препаратов на фармакокинетику ламотриджина.

*Таблица 2: Рекомендуемая схема лечения эпилепсии у взрослых и подростков в возрасте от 13 лет и старше*

<i>Схема лечения</i>	<i>Недели 1 + 2</i>	<i>Недели 3 + 4</i>	<i>Обычная поддерживающая доза</i>
Монотерапия:	25 мг/сутки (один раз в сутки)	50 мг/сутки (один раз в сутки)	100-200 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)  Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на

			<p>50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.</p> <p>Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического ответа может потребоваться доза 500 мг/сут.</p>
<i>Вспомогательная терапия С вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина:</i>			
<p>Данный режим дозирования следует применять с вальпроатом независимо от других одновременно применяемых лекарственных препаратов</p>	<p>12.5 мг/сутки (25 мг через день)</p>	<p>25 мг/сутки (один раз в сутки)</p>	<p>100-200 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 25-50 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение</p>
<i>Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина:</i>			
<p>Данный режим дозирования следует использовать без применения вальпроата, но с применением следующих препаратов:</p> <p>фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир</p>	<p>50 мг/сутки (один раз в сутки)</p>	<p>100 мг/сутки (в два приема)</p>	<p>200-400 мг/сутки (в два приема)</p> <p>Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.</p> <p>Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического ответа может потребоваться доза 700 мг/сутки</p>



*Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина:*

Данный режим дозирования следует применять с другими лекарственными препаратами, не оказывающими значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	25 мг/сутки (один раз в сутки)	50 мг/сутки (один раз в сутки)	100-200 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)  Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 50-100 мг каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение.
--	--------------------------------	--------------------------------	---

У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, следует соблюдать режим дозирования, рекомендуемый для одновременного применения ламотриджина и вальпроата.

*Таблица 3: Рекомендуемая схема лечения эпилепсии у детей и подростков в возрасте от 2 до 12 лет (общая суточная доза в мг/кг массы тела /сутки)*

<i>Схема лечения</i>	<i>Недели 1 + 2</i>	<i>Недели 3 + 4</i>	<i>Обычная поддерживающая доза</i>
Монотерапия типичных абсансов:	0.3 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема)	0.6 мг/кг/сутк и (один раз в сутки или в два приема)	1-15 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема)  Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 0.6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки

*Вспомогательная терапия С вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина):*

<i>Схема лечения</i>	<i>Недели 1 + 2</i>	<i>Недели 3 + 4</i>	<i>Обычная поддерживающая доза</i>
<p>Данный режим дозирования следует применять с вальпроатом независимо от любых других одновременно принимаемых лекарственных препаратов</p>	<p>0.15 мг/кг/сутки * (один раз в сутки)</p>	<p>0.3 мг/кг/сутк и (один раз в сутки)</p>	<p>1 - 5 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 0.3 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки</p>
<p><i>Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и С индукторами глюкуронизации ламотриджина:</i></p>			
<p>Данный режим дозирования следует использовать без вальпроата, но с применением следующих препаратов:</p> <p>фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир</p>	<p>0.6 мг/кг/сутки (в два приема)</p>	<p>1.2 мг/кг/сутк и (в два приема)</p>	<p>5-15 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на 1.2 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 400 мг/сутки</p>
<p><i>Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина:</i></p>			
<p>Данный режим дозирования следует использовать с другими лекарственными препаратами, не оказывающих</p>	<p>0.3 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема)</p>	<p>0.6 мг/кг/сутк и (один раз в сутки или в два приема)</p>	<p>1-10 мг/кг/сутки (один раз в сутки или в два приема) Для достижения поддерживающей дозы можно увеличить прием препарата максимально на</p>

<i>Схема лечения</i>	<i>Недели 1 + 2</i>	<i>Недели 3 + 4</i>	<i>Обычная поддерживающая доза</i>
значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина			0.6 мг/кг/сутки каждые 1-2 недели до достижения оптимального ответа на лечение, при этом максимальная поддерживающая доза составляет 200 мг/сутки

У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, следует соблюдать режим дозирования, рекомендуемый для одновременного применения ламотриджина и вальпроата

\* Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет от 1 до 2 мг, препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®, таблетки жевательные, 2 мг, можно принимать через день на протяжении первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 1 мг, препарат ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® применять не следует.

\*Где таблетки по 5 мг являются наименьшей дозировкой на рынке  
**ПРИМЕЧАНИЕ.** Если расчетная суточная доза для пациентов, принимающих вальпроат, составляет от 2,5 до 5 мг, то 5 мг можно принимать через день в течение первых двух недель. Если расчетная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, то ламотриджин применять не следует. НЕ пытайтесь вводить частичные количества жевательных таблеток.

Если доза ламотриджина не может быть достигнута при использовании целых таблеток, дозу следует округлить до ближайшей целой таблетки.

Для обеспечения поддержания терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу при изменении массы тела. Вероятно, что пациентам в возрасте от двух до шести лет потребуется поддерживающая доза, соответствующая верхней границе рекомендуемого диапазона.

После достижения контроля над эпилепсией при применении вспомогательной терапии сопутствующие ПЭП можно отменить, и пациенты продолжат прием препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® в качестве монотерапии.

#### Дети младше 2 лет

Ламотриджин с немедленным высвобождением не изучался в качестве монотерапии, применяемой у детей младше 2 лет. Данные о безопасности и эффективности применения ламотриджина в качестве вспомогательной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет ограничены. Данные о применении у детей младше 1 месяца отсутствуют. По этой причине применение препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® у

детей младше 2 лет не рекомендуется. Тем не менее, в случае клинической необходимости может быть принято решение о назначении препарата.

### Биполярное расстройство

Ниже представлены рекомендации по повышению доз и поддерживающим дозам для взрослых и подростков от 18 лет и старше. Переходный режим включает повышение дозы ламотриджина в течение 6 недель до поддерживающей стабилизирующей дозы (Таблица 4), после чего при наличии клинических показаний можно отменить прием других психотропных препаратов и/или ПЭП (Таблица 5). Коррекция дозировки после добавления других психотропных препаратов и/или ПЭП также приведена ниже (Таблица 6). Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующую схему повышения доз.

Таблица 4: Рекомендуемое повышение дозы до достижения поддерживающей общей суточной стабилизирующей дозы при лечении биполярного расстройства у взрослых в возрасте от 18 лет и старше

Схема лечения	Недели 1 + 2	Недели 3 + 4	Неделя 5	Заявленная стабилизирующая доза (Неделя 6)*
<i>Монотерапия ламотриджином ИЛИ вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и БЕЗ индукторов глюкуронизации ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует использовать с другими лекарственными препаратами, не оказывающими значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	25 мг/сутки (один раз в сутки)	50 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)	100 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)	200 мг/сутки – обычная заявленная доза для оптимального ответа (один раз в сутки или в два приема)  В клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг/сутки
<i>Вспомогательная терапия С вальпроатом (ингибитор глюкуронизации ламотриджина):</i>				
Данный режим дозирования следует применять с вальпроатом независимо от других	12.5 мг/сутки (25 г через день)	25 мг/сутки (один раз в сутки)	50 мг/сутки (один раз в сутки или в два приема)	100 мг/сутки – обычная заявленная доза для оптимального ответа

одновременно принимаемых лекарственных препаратов				(один раз в сутки или в два приема)  В зависимости от клинического ответа допускается прием максимальной суточной дозы 200 мг.
<i>Вспомогательная терапия БЕЗ вальпроата и C индукторами глюкуронизации ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует применять без вальпроата, но с использованием следующих препаратов:  фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	50 мг/сутки (один раз в сутки)	100 мг/сутки (в два приема)	200 мг/сутки (в два приема)	300 мг/сутки на 6 неделе, при необходимости с увеличением до обычной заявленной дозы 400 мг/сутки на 7 неделе, для достижения оптимального ответа (в два приема)
У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, следует соблюдать увеличение дозы, рекомендуемое при одновременном применении ламотриджина и вальпроата				

\* Заявленная стабилизирующая доза будет меняться в зависимости от клинического ответа

Таблица 5: Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза у взрослых в возрасте от 18 лет и старше при лечении биполярного расстройства после отмены сопутствующих лекарственных препаратов  
После достижения заявленной суточной поддерживающей стабилизирующей дозы можно отменить прием других лекарственных препаратов, как показано ниже.

<i>Схема лечения</i>	<i>Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (перед отменой)</i>	<i>Неделя 1 (начало отмены)</i>	<i>Неделя 2</i>	<i>Неделя 3 и далее*</i>
<i>Отмена вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина, в зависимости от первоначальной дозы ламотриджина:</i>				
При отмене вальпроата необходимо удвоить стабилизирующую дозу не более чем на 100 мг/неделя	100 мг/сутки	200 мг/сутки	Сохраняют данную дозу (200 мг/сутки) (в два приема)	
	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки	Сохраняют данную дозу (400 мг/сутки)
<i>Отмена индукторов глюкуронизации ламотриджина, в зависимости от первоначальной дозы ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует использовать при отмене следующих препаратов:  фенитоин карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир	400 мг/сутки	400 мг/сутки	300 мг/сутки	200 мг/сутки
	300 мг/сутки	300 мг/сутки	225 мг/сутки	150 мг/сутки
	200 мг/сутки	200 мг/сутки	150 мг/сутки	100 мг/сутки
<i>Отмена лекарственных препаратов, НЕ оказывающих значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует использовать при отмене других лекарственных препаратов, не оказывающих значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	Сохраняют целевую дозу, достигнутую после повышения дозы (200 мг/сутки; в два приема) (диапазон доз от 100 до 400 мг/сутки)			

У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, режим течения рекомендуемый для ламотриджина заключается в соблюдении текущей дозы, а коррекцию дозы ламотриджина необходимо проводить на основании клинического ответа.

\* При необходимости дозу можно увеличить до 400 мг/сутки

Таблица 6: Коррекция суточной дозы ламотриджина у взрослых в возрасте от 18 лет и старше при лечении биполярного расстройства после добавления других лекарственных препаратов

Отсутствует клинический опыт коррекции суточной дозы ламотриджина после добавления других лекарственных препаратов. Однако, на основании исследований по оценке взаимодействия с другими лекарственными препаратами можно дать следующие рекомендации:

Схема лечения	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (перед добавлением)	Неделя 1 (начало добавления)	Неделя 2	Неделя 3 и далее
<i>Добавление вальпроата (ингибитор глюкуронизации ламотриджина, в зависимости от первоначальной дозы ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует применять при добавлении вальпроата независимо от других лекарственных препаратов, принимаемых одновременно	200 мг/сутки	100 мг/сутки	Сохраняют данную дозу (100 мг/сутки)	
	300 мг/сутки	150 мг/сутки	Сохраняют данную дозу (150 мг/сутки)	
	400 мг/сутки	200 мг/сутки	Сохраняют данную дозу (200 мг/сутки)	
<i>Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих вальпроат, в зависимости от первоначальной дозы ламотриджина:</i>				
Данный режим дозирования следует использовать в отсутствие приема вальпроата при добавлении следующих препаратов:	200 мг/сутки	200 мг/сутки	300 мг/сутки	400 мг/сутки
	150 мг/сутки	150 мг/сутки	225 мг/сутки	300 мг/сутки
	100 мг/сутки	100 мг/сутки	150 мг/сутки	200 мг/сутки
фенитоин				

карбамазепин фенобарбитал примидон рифампицин лопинавир/ритонавир				
---	--	--	--	--

*Добавление лекарственных препаратов, НЕ оказывающих значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина:*

Данный режим дозирования следует использовать при добавлении других лекарственных препаратов, не оказывающих значимого ингибирующего или индуцирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина	Сохраняют целевую дозу, достигнутую после повышения дозы (200 мг/сутки; диапазон доз от 100 до 400 мг/сутки)
--	--

У пациентов, принимающих лекарственные препараты, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, следует соблюдать режим дозирования, рекомендуемый для одновременного применения ламотриджина и вальпроата

*Прекращение приема ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® у пациентов с биполярным расстройством*

В клинических исследованиях резкая отмена ламотриджина не приводила к увеличению частоты, тяжести или изменению типа нежелательных реакций, по сравнению с плацебо. Следовательно, пациенты могут прекратить прием препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® без поэтапного снижения дозы.

*Дети*

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® не рекомендован для применения у детей младше 18 лет, поскольку в рандомизированных исследованиях с отменой препарата не установлена значимая эффективность препарата и наблюдалось увеличение количества сообщений о суицидальном поведении.

*Общие рекомендации по определению дозы препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® в особых популяциях пациентов*

*Женщины, применяющие гормональные контрацептивы*

При применении комбинации с этинилэстрадиолом/левоноргестрелом (30 мкг/150 мкг) клиренс ламотриджина повышается приблизительно в два раза, что приводит к снижению концентраций ламотриджина. После титрации, для достижения максимального терапевтического ответа могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотриджина (до



двукратного увеличения). Наблюдалось двукратное повышение концентрации ламотриджина при отсутствии применения контрацептива в течение недели. Нельзя исключить возникновения нежелательных реакций, связанных с дозой. Поэтому в качестве первой линии терапии следует рассмотреть возможность применения противозачаточных средств, которые не имеют недельного перерыва в приеме контрацептива (например, непрерывные гормональные контрацептивы или негормональные методы).

*Начало применения гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих ламотриджин в поддерживающих дозах и НЕ получающих индукторы глюкуронизации ламотриджина*

В большинстве случаев требуется увеличение поддерживающей дозы ламотриджина не более чем в два раза. С момента начала применения гормонального контрацептива рекомендуется повышать дозу ламотриджина на 50-100 мг/сутки в неделю в соответствии с индивидуальным клиническим ответом. Не следует превышать данную скорость увеличения дозы до подтверждения необходимости большего повышения дозы на основании клинического ответа. Для подтверждения сохранения исходной концентрации ламотриджина следует рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина перед и после начала применения гормональных контрацептивов. При необходимости следует провести коррекцию дозы. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, имеющие одну неделю неактивного лечения («неделя без применения контрацептива»), на 3 неделе активного лечения следует проводить контроль сывороточной концентрации ламотриджина, то есть с 15 по 21 день цикла приема таблеток. Поэтому в качестве первой линии терапии следует рассмотреть возможность применения противозачаточных средств, которые не имеют недельного перерыва в приеме контрацептива (например, непрерывные гормональные контрацептивы или негормональные методы).

*Прекращение применения гормональных контрацептивов у пациентов, уже получающих ламотриджин в поддерживающих дозах и НЕ принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина*

В большинстве случаев требуется снижение поддерживающей дозы ламотриджина не более чем на 50%. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина на 50–100 мг в неделю (со скоростью, не превышающей 25% от общей суточной дозы в неделю) на протяжении 3 недель, если клинический ответ не указывает на другие условия. Для подтверждения сохранения исходной концентрации ламотриджина следует рассмотреть возможность измерения сывороточной концентрации ламотриджина перед и после прекращения применения гормональных контрацептивов. У женщин, желающих прекратить прием гормональных контрацептивов, имеющих одну неделю неактивного лечения («неделя без применения контрацептива»), на 3 неделе активного лечения следует проводить контроль сывороточной концентрации ламотриджина, то есть с 15 до 21 день цикла приема таблеток. После постоянного прекращения

приема контрацептивных таблеток не следует отбирать образцы крови для оценки концентраций ламотриджина в течение первой недели после прекращения приема таблеток

*Начало применения ламотриджина у пациентов, уже применяющих гормональные контрацептивы*

Повышение дозы следует проводить согласно обычным рекомендациям по применению, описанным в таблицах.

*Начало и прекращение применения гормональных контрацептивов у пациентов, уже принимающих ламотриджин в поддерживающих дозах и ПРИНИМАЮЩИХ индукторы глюкуронизации ламотриджина*

Может не потребоваться коррекция рекомендуемой поддерживающей дозы ламотриджина.

Применение с атазанавиром/ритонавир

В случае добавления ламотриджина к уже проводимой терапии атазанавиром/ритонавиром не требуется коррекции рекомендуемой схемы повышения дозы ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не применяющих индукторы глюкуронизации, может потребоваться увеличение дозы ламотриджина при добавлении атазанавира/ритонавира, или снижение дозы ламотриджина в случае прекращения приема атазанавира/ритонавира. Для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина следует провести контроль уровня ламотриджина в плазме крови перед и в течение 2 недель после начала или прекращения применения атазанавира/ритонавира.

Применения с лопинавиром/ритонавиром

В случае добавления ламотриджина к уже проводимой терапии лопинавиром/ритонавиром не требуется коррекция рекомендуемой схемы повышения дозы ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не применяющих индукторы глюкуронизации, может потребоваться увеличение дозы ламотриджина при добавлении лопинавира/ритонавира или снижение дозы ламотриджина в случае прекращения применения лопинавира/ритонавира. Для определения необходимости коррекции дозы ламотриджина следует провести контроль уровня ламотриджина в плазме крови перед и в течение 2 недель после начала или прекращения применения лопинавира/ритонавира.

*Пациенты пожилого возраста  
(старше 65 лет)*

Отсутствует необходимость в коррекции дозы относительно рекомендуемой схемы. В данной возрастной группе фармакокинетика ламотриджина значительно не отличается от таковой у взрослых пациентов младшего возраста.

*Пациенты с печеночной недостаточностью*

Начальную, возрастающую и поддерживающую дозы обычно следует снизить приблизительно на 50% у пациентов с умеренным (степень В по

шкале Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелым (степень С по шкале Чайлд-Пью) нарушением функции печени. Повышение дозы и поддерживающие дозы следует корректировать в соответствии с клиническим ответом.

#### *Пациенты с почечной недостаточностью*

Следует соблюдать осторожность при применении препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® у пациентов с почечной недостаточностью. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы ламотриджина должны быть рассчитаны с учетом других одновременно принимаемых пациентом лекарственных препаратов; более низкие поддерживающие дозы могут показать эффективность у пациентов со значительным нарушением функции почек.

#### ***Метод и путь введения***

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®, таблетки жевательные можно разжевывать, диспергировать в небольшом объеме воды (достаточном для покрытия целой таблетки) или проглатывать целиком, запивая небольшим количеством воды.

#### ***Меры, которые необходимо принять в случае передозировки***

##### Симптомы

Сообщалось об одновременном приеме ламотриджина в дозах, в 10–20 раз превышающих максимальную терапевтическую дозу, включая летальные случаи. Передозировка привела к развитию таких симптомов как нистагм, атаксия, нарушение сознания, сильные судороги и кома. У пациентов с передозировкой также наблюдалось расширение комплекса QRS (замедление внутрижелудочковой проводимости). Удлинение продолжительности QRS до более 100 мсек возможно связано с токсическим действием в более тяжелой степени.

##### Лечение

В случае передозировки пациента следует госпитализировать, ему должны быть оказана соответствующая поддерживающая терапия. Необходимо провести терапию, направленную на уменьшение всасывания (активированный уголь), если присутствуют показания. Дальнейшее лечение проводят в соответствии с клиническими показаниями. Для лечения кардиотоксичности, которая недостаточно реагирует на бикарбонат натрия, может быть рассмотрено применение внутривенной липидной терапии. Отсутствует опыт применения гемодиализом в качестве лечения передозировки. У шести добровольцев с почечной недостаточностью 20% ламотриджина было выведено из организма во время 4-часового сеанса гемодиализа.

#### ***Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата***

Обратитесь к врачу за советом прежде, чем применять лекарственный препарат

## **Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае**

Далее перечислены нежелательные реакции при применении препарата от эпилепсии и биполярного расстройства, основанные на имеющихся данных контролируемых клинических исследований и другом клиническом опыте. Категории частоты встречаемости получены по результатам контролируемых клинических исследований (монотерапия эпилепсии (отмечена †) и биполярного расстройства (отмечено §)). Если категории частоты отличаются в клинических исследованиях эпилепсии и биполярного расстройства, указан наиболее консервативная частота. Однако в случае отсутствия данных в контролируемых клинических исследованиях, категории частоты были получены по результатам другого клинического опыта.

### *Очень часто*

- головная боль<sup>†§</sup>
- кожная сыпь<sup>5†§</sup>

### *Часто*

- агрессия
- раздражительность
- сонливость<sup>†§</sup>
- головокружение<sup>†§</sup>
- тремор<sup>†</sup>
- бессонница<sup>†</sup>
- возбуждение<sup>§</sup>
- тошнота<sup>†</sup>
- рвота<sup>†</sup>
- диарея<sup>†</sup>
- сухость во рту<sup>§</sup>
- артралгия<sup>§</sup>
- усталость<sup>†</sup>
- боль<sup>§</sup>
- боль в спине<sup>§</sup>

### *Нечасто*

- атаксия<sup>†</sup>
- диплопия<sup>†</sup>
- нечеткое зрение<sup>†</sup>
- алопеция
- реакция фоточувствительности

### *Редко*

- нистагм<sup>†</sup>
- асептический менингит
- конъюнктивит
- синдром Стивенса–Джонсона<sup>§</sup>

### *Очень редко*

- гематологические нарушения<sup>1</sup>, включая нейтропению, лейкопению, анемию, тромбоцитопению, панцитопению, апластическую анемию, агранулоцитоз
- гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз
- синдром гиперчувствительности<sup>2</sup> (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, гематологические нарушения, нарушения со стороны печени и почек, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, полиорганная недостаточность)
- спутанность сознания
- галлюцинации
- тики (моторные и/или звуковые тики)
- нарушение равновесия
- двигательные расстройства
- ухудшение течения болезни Паркинсона<sup>3</sup>
- экстрапирамидные расстройства
- хореоатетоз<sup>†</sup>
- повышение частоты припадков
- печеночная недостаточность
- нарушение функции печени<sup>4</sup>
- повышение показателей функциональных проб печени
- токсический эпидермальный некролиз
- лекарственная сыпь с эозинофилией и системными симптомами
- волчаночно-подобные реакции

*Неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных)*

- лимфаденопатия<sup>1</sup>, псевдолимфома
- гипогаммаглобулинемия
- ночные кошмары
- тубулоинтерстициальный нефрит, тубулоинтерстициальный нефрит и увеит\*

Описание отдельных нежелательных реакций

<sup>1</sup> Гематологические нарушения и лимфаденопатия возможно связаны и не связаны с синдромом гиперчувствительности.

<sup>2</sup> Также сообщалось о случаях сыпи, развивающейся в рамках синдрома гиперчувствительности, в сочетании с различными системными симптомами, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, гематологические нарушения и нарушения со стороны печени. Синдром характеризуется широким спектром клинической тяжести и в редких случаях может привести к развитию диссеминированного внутрисосудистого свертывания и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже в отсутствии кожных высыпаний. При наличии таких признаков и симптомов пациента следует немедленно обследовать, и прекратить прием препарата

ЛАМОТРИДЖИН-САНТО® при невозможно установить альтернативную этиологию.

<sup>3</sup> Сообщения о данных реакциях получены из других источников клинической практики. Сообщалось, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с болезнью Паркинсона, в отдельных сообщениях описаны экстрапирамидные реакции и хореоатетоз у пациентов, не имеющих данного фонового заболевания.

<sup>4</sup> Нарушение функции печени обычно связано с реакциями гиперчувствительности, но сообщалось об отдельных случаях без явных признаков гиперчувствительности.

<sup>5</sup> В клинических исследованиях с участием взрослых кожная сыпь встречалась у 8-12% пациентов, получавших ламотриджин, и у 5-6% пациентов, получавших плацебо. Кожная сыпь привела к отмене лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, обычно макулопапулезная, как правило, развивается в течение восьми недель после начала лечения и проходит после отмены препарата ЛАМОТРИДЖИН-САНТО®.

Сообщалось о серьезных случаях кожных высыпаний сыпи, потенциально опасных для жизни, включая синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS-синдром). Хотя большинство случаев прошли после отмены приема ламотриджином, у некоторых пациентов остались необратимые шрамы, и, в редких случаях, нежелательные реакции приводили к летальному исходу.

Общий риск появления сыпи тесно связан со следующими факторами:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы при терапии ламотриджином
- одновременный прием вальпроата.

Также получены сообщения о сыпи, развивающейся в рамках синдрома гиперчувствительности вместе с различными системными симптомами.

Сообщалось о снижении минеральной плотности костной ткани, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов с длительной терапией ламотриджином. Механизм, посредством которого ламотриджин влияет на костный метаболизм, не определен.

\*может возникнуть в связи с увеитом

**При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан**

<http://www.ndda.kz>

## **Дополнительные сведения**

### **Состав лекарственного препарата**

Одна таблетка содержит

*активное вещество* - ламотриджин 25.0 мг, 50.0 мг

*вспомогательные вещества*: лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая, маннитол, натрия крахмала гликолят (тип А), кроскармеллоза натрия, сухой ароматизатор пищевой «Черная смородина», магния стеарат, аспартам

### **Описание внешнего вида, запаха, вкуса**

Таблетки от белого до кремового цвета с вкраплениями, плоскоцилиндрической формы с фаской на одной стороне, с фаской и фирменным логотипом в виде креста на другой стороне.

### **Форма выпуска и упаковка**

По 10 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной/поливинилденхлоридной (ПВХ/ПВДХ) и фольги алюминиевой.

По 3 контурные ячейковые упаковки вместе с утвержденной инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Пачки с лекарственным препаратом помещают в коробки из картона.

Допускается контурные ячейковые упаковки (без вложения в пачку) вместе с утвержденными инструкциями по медицинскому применению на казахском и русском языках помещать в коробки из картона.

Количество инструкций по медицинскому применению вкладывается по количеству упаковок.

### **Срок хранения**

2 года

Не применять по истечении срока годности!

### **Условия хранения**

Хранить в оригинальной упаковке, в сухом месте при температуре не выше 25 °С

Хранить в недоступном для детей месте!

### **Условия отпуска из аптек**

По рецепту

### **Сведения о производителе**

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

**Держатель регистрационного удостоверения**

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610151)

Номер автоответчика +7 7252 (561342)

Адрес электронной почты [complaints@santo.kz](mailto:complaints@santo.kz)

**Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства**

АО «Химфарм», Республика Казахстан, г. Шымкент, ул. Рашидова, 81

Номер телефона +7 7252 (610150)

Адрес электронной почты [phv@santo.kz](mailto:phv@santo.kz)