Листок-вкладыш – информация для пациента

Ламолеп, 25 мг, таблетки

Ламолеп, 50 мг, таблетки

Ламолеп, 100 мг, таблетки

Действующее вещество: ламотриджин

Перед приемом препарата полностью прочитайте листок-вкладыш, поскольку в нем содержатся важные для Вас сведения.

Сохраните листок-вкладыш. Возможно, Вам потребуется прочитать его еще раз.

Если у Вас возникли дополнительные вопросы, обратитесь к лечащему врачу.

Препарат назначен именно Вам. Не передавайте его другим людям. Он может навредить им, даже если симптомы их заболевания совпадают с Вашими.

Если у Вас возникли какие-либо нежелательные реакции, обратитесь к лечащему врачу. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в разделе 4 листка-вкладыша.

Содержание листка-вкладыша

1. Что из себя представляет препарат Ламолеп и для чего его применяют.
2. О чем следует знать перед приемом препарата Ламолеп.
3. Прием препарата Ламолеп.
4. Возможные нежелательные реакции.
5. Хранение препарата Ламолеп.
6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения.

1. Что из себя представляет препарат Ламолеп и для чего его применяют

Препарат Ламолеп содержит действующее вещество ламотриджин, которое относится к фармакотерапевтической группе: противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства.

Препарат Ламолеп применяется для лечения двух заболеваний — эпилепсии и биполярного расстройства (психического расстройства с резкими перепадами настроения, при котором эмоциональный спад или депрессия чередуется с периодами возбуждения или эйфории).

Показания к применению

Препарат Ламолеп применяется у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше.

Эпилепсия

- Взрослые и подростки (старше 12 лет)

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

- Дети в возрасте от 3 до 12 лет
  - Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические припадки, а также припадки при синдроме Леннокса – Гасто) в составе комбинированной терапии. После достижения контроля эпилепсии на фоне

комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты могут быть отменены и прием препарата Ламолеп продолжен в режиме монотерапии.

- Монотерапия типичных абсансов.

Биполярное аффективное расстройство

- Взрослые (18 лет и старше)

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

Способ действия препарата Ламолеп

Препарат Ламолеп блокирует патологические (аномальные) сигналы в головном мозге, которые провоцируют эпилептические припадки.

Если улучшение не наступило или Вы чувствуете ухудшение, необходимо обратиться к врачу.

2. О чем следует знать перед приемом препарата Ламолеп

Противопоказания

Не принимайте препарат Ламолеп:

- если у Вас аллергия на ламотриджин или любые другие компоненты препарата (перечисленные в разделе 6 листка-вкладыша).

Особые указания и меры предосторожности

Перед приемом препарата Ламолеп проконсультируйтесь с лечащим врачом.

Сообщите лечащему врачу до начала приема препарата Ламолеп:

- если у Вас когда-либо появлялась сыпь после применения ламотриджина или других препаратов для лечения биполярного расстройства или эпилепсии;
- если у Вас когда-либо появлялись мысли о самоповреждении или самоубийстве;
- если у Вас появилась кожная сыпь или солнечный ожог (реакция фоточувствительности) после приема ламотриджина и воздействия солнца или искусственного света (например, солярий). Ваш лечащий врач проверит Ваше лечение, и если оно будет продолжено, то Вам следует избегать солнечного света и защищать себя от солнца и искусственного ультрафиолетового излучения (например, использовать солнцезащитный крем и (или) носить защитную одежду);
- если у Вас развивался менингит после применения ламотриджина (ознакомьтесь с описанием симптомов менингита в разделе 4);
- если Вы ранее принимали лекарственный препарат, содержащий ламотриджин;
- какие лекарственные препараты Вы принимаете;
- если Вы принимаете противозачаточные средства, содержащие гормоны (гормональные контрацептивы);
- если у Вас какие-либо нарушения со стороны печени или почек;
- если у Вас наследственное заболевание сердца, называемое синдромом Бругада, или другие нарушения со стороны сердца.

Если что-либо из вышеперечисленного относится к Вам, сообщите об этом лечащему врачу до начала приема препарата. Врач может принять решение о снижении дозы препарата Ламолеп или подобрать Вам лечение другим препаратом.

Состояния, на которые следует обратить особое внимание

- **Важная информация о потенциально серьезной кожной реакции**

У небольшого числа людей, применяющих препарат Ламолеп, может появиться сыпь на коже. Обычно это происходит в течение первых 8 недель после начала приема препарата. Чаще всего такая сыпь не причиняет значимого влияния здоровью и проходит самостоятельно. Однако возможна тяжелая реакция, которая при отсутствии лечения может перейти в более серьезные проблемы, угрожать жизни и потребовать госпитализации. Такие ситуации, как правило, требуют прекращения приема препарата. Этот риск может быть связан с наличием определенного варианта гена у лиц азиатского происхождения (в основном китайцев этнической группы хань и тайцев). Если Вы являетесь представителем одной из этих этнических групп и носителем генетического варианта HLA-B*1502 по результатам специального анализа, обсудите это с лечащим врачом перед приемом препарата.

Вам необходимо знать о симптомах, за которыми необходимо следить во время приема препарата Ламолеп, и сообщать об их появлении лечащему врачу.

Ознакомьтесь с описанием этих симптомов в разделе 4 (подраздел «Серьезные кожные нежелательные реакции»).

- **Серьезное нарушение со стороны иммунной системы — гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз**

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз — это серьезное нарушение со стороны иммунной системы, при котором чрезмерно активируется система организма, которая борется с заболеваниями. Несмотря на то, что у пациентов, принимающих препарат Ламолеп, данное нарушение встречается очень редко, оно может представлять угрозу для жизни. Если у Вас имеется любой из связанных с этим состоянием симптомов, немедленно сообщите об этом лечащему врачу.

Ознакомьтесь с описанием этих симптомов в разделе 4 (подраздел «Другие серьезные нежелательные реакции»).

- **Мысли о самоповреждении или самоубийстве**

Симптомы депрессии или биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией, и имеется вероятность возникновения мыслей о самоповреждении или самоубийстве. Противоэпилептические препараты применяются для лечения нескольких состояний, в том числе эпилепсии и биполярного расстройства. У пациентов, получающих противоэпилептические препараты, такие как Ламолеп, было отмечено небольшое число случаев суицидального поведения (в том числе мысли о самоубийстве и попытки самоубийства). Если в какой-либо момент времени у Вас появятся такие мысли, немедленно сообщите об этом лечащему врачу.

Если Вы принимаете препарат Ламолеп для предупреждения резких перепадов настроения, Вы можете не почувствовать полный эффект на протяжении нескольких недель. Иногда симптомы депрессии или биполярного расстройства могут включать в себя мысли о самоповреждении или самоубийстве.

Этот риск может быть выше:

- в начале лечения или во время изменения дозы препарата,
- у пациентов, у которых в данный момент имеются (или имелись в прошлом) мысли о самоповреждении или самоубийстве,
- у взрослых пациентов молодого возраста.

Если у Вас появятся тревожные мысли или ощущения, или если Вы заметите ухудшение или

появление новых симптомов во время применения препарата Ламолеп, немедленно свяжитесь с лечащим врачом или обратитесь за помощью в ближайшую больницу.

Расскажите члену семьи, человеку, ухаживающему за Вами, или близкому другу о том, что у Вас появилось угнетенное настроение или значительные изменения настроения, и попросите их прочитать этот листок-вкладыш. Вы можете попросить их сказать Вам, беспокоит ли их Ваша депрессия или другие изменения Вашего поведения.

Препарат Ламолеп не следует принимать детям и подросткам младше 18 лет для лечения биполярного аффективного расстройства. Лекарственные препараты, применяемые для лечения депрессии и других психических нарушений, повышают риск суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков младше 18 лет.

- **Если Вы принимаете препарат Ламолеп для лечения эпилепсии**

Резкое прекращение приема ламотриджина, как и других противоэпилептических препаратов, может спровоцировать возобновление судорог, включая эпилептический статус, иногда с летальным исходом.

Иногда при некоторых типах эпилепсии во время приема препарата Ламолеп припадки усиливаются или учащаются. У некоторых пациентов могут развиваться тяжелые припадки, которые могут вызвать серьезные проблемы со здоровьем. Если у Вас во время приема препарата Ламолеп припадки случаются чаще или развился тяжелый припадок, немедленно сообщите об этом лечащему врачу.

Дети и подростки

Не давайте препарат детям в возрасте:

- до 3 лет для лечения эпилепсии вследствие риска неэффективности и вероятной небезопасности (безопасность и эффективность применения не установлены);
- до 18 лет для лечения биполярного аффективного расстройства в связи с повышенным риском мыслей о самоубийстве и самоубийства в этой возрастной группе.

Другие препараты и препарат Ламолеп

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать какие-либо другие препараты.

Некоторые препараты могут оказывать влияние на эффективность препарата Ламолеп или повышать вероятность развития нежелательных реакций. Препарат Ламолеп также может оказывать влияние на действие некоторых других лекарственных препаратов. К ним относятся:

- фенитоин, фенобарбитал и примидон, применяемые для лечения эпилепсии;
- рисперидон, применяемый для лечения психических нарушений;
- вальпроевая кислота и карбамазепин, применяемые для лечения как эпилепсии, так и психических нарушений;
- рифампицин, который является антибиотиком;
- препараты, применяемые для лечения инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) (комбинация лопинавира с ритонавиром или атазанавира с ритонавиром);
- гормональные контрацептивы и гормональная заместительная терапия (включая комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел и другие) (см. ниже).

Сообщите лечащему врачу о том, что Вы принимаете, недавно принимали или можете начать принимать любой из этих лекарственных препаратов. Лечащий врач может принять решение об изменении Вашей дозы препарата.

Гормональные противозачаточные таблетки могут оказывать влияние на действие препарата Ламолеп. Лечащий врач может порекомендовать Вам применять определенный тип гормональных противозачаточных таблеток или использовать другой метод контрацепции, такой как презерватив, шеечный колпачок или внутриматочная спираль. Если Вы принимаете гормональные противозачаточные таблетки, планируете начать или прекратить их применение, посоветуйтесь с лечащим врачом, который обсудит с Вами подходящие для Вас методы контрацепции.

Препарат Ламолеп также может оказать влияние на действие гормональных противозачаточных таблеток. Если Вы принимаете гормональные противозачаточные таблетки, препарат Ламолеп может повлиять на их эффективность. Если Вы заметили какие-либо изменения в характере менструаций, такие как межменструальное кровотечение или мажущие выделения в период между менструациями, сообщите об этом лечащему врачу. Эти изменения могут быть признаками влияния препарата Ламолеп на эффективность принимаемых Вами гормональных противозачаточных таблеток.

Результаты лабораторных анализов

Препарат Ламолеп может оказывать влияние на результаты некоторых лабораторных анализов, направленных на выявление других лекарственных препаратов. Если Вам необходимо пройти такой лабораторный анализ, сообщите врачу или медицинской сестре, что Вы принимаете препарат Ламолеп.

Беременность и грудное вскармливание

Если Вы беременны или кормите грудью, предполагаете, забеременели, или планируете беременность, перед началом применения препарата проконсультируйтесь с лечащим врачом.

- Беременность

  Препарат Ламолеп можно принимать во время беременности только в том случае, если врач назначил его Вам, зная о Вашей беременности, и совместно с Вами решил, что ожидаемая польза от его применения для Вас превышает потенциальный риск для плода и новорожденного.

  Если Вы забеременели во время лечения препаратом, не прекращайте принимать препарат без консультации с лечащим врачом. Это особенно важно, если у Вас эпилепсия. Резкое прекращение лечения может привести к возобновлению припадков, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка.

  Беременность и роды могут повлиять на эффективность препарата Ламолеп, поэтому врач может назначить Вам дополнительные анализы крови, чтобы скорректировать дозу препарата Ламолеп.

  При приеме препарата Ламолеп на протяжении первых трех месяцев беременности может повышаться риск развития врожденных дефектов, включая расщелину губы или нёба.

  Если Вы беременны или планируете беременность, лечащий врач может посоветовать Вам принимать дополнительно фолиевую кислоту.

- Грудное вскармливание

  Компоненты препарата Ламолеп проникают в грудное молоко и могут оказать влияние на Вашего ребенка. Лечащий врач обсудит с Вами пользу лечения для Вас, пользу грудного вскармливания для ребенка и риски для его здоровья. Если Вы решите продолжить грудное вскармливание, врач будет наблюдать за Вашим ребенком: не возникнет ли сонливость, сыпь или плохой набор веса. Сообщите лечащему врачу, если Вы наблюдаете какие-либо из этих симптомов у Вашего ребенка.

Управление транспортными средствами и работа с механизмами

Препарат Ламолеп может вызвать сонливость, головокружение и нечеткость зрения. Если у Вас возникают подобные нарушения, Вы не должны управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Проконсультируйтесь с лечащим врачом, если Вы планируете данные виды деятельности.

Если Вы страдаете эпилепсией, обсудите с лечащим врачом возможность управления транспортными средствами и работы с механизмами.

Препарат Ламолеп содержит лактозу

Если у Вас непереносимость некоторых сахаров, перед приемом данного лекарственного препарата обратитесь к лечащему врачу.

Препарат Ламолеп содержит натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

3. Прием препарата Ламолеп

Всегда принимайте препарат в полном соответствии с рекомендациями лечащего врача. При появлении сомнений посоветуйтесь с лечащим врачом.

Рекомендуемая доза

Подбор дозы препарата Ламолеп, которая подойдет Вам наилучшим образом, может занять некоторое время. Подходящая для Вас доза будет зависеть от:

- Вашего возраста и массы тела или возраста и массы тела Вашего ребенка;
- того, принимаете ли Вы препарат Ламолеп в сочетании с другими лекарственными препаратами;
- принимали ли Вы препараты, содержащие ламотриджин, ранее;
- наличия у Вас нарушений со стороны почек или печени.

Сначала лечащий врач назначит Вам низкую дозу и будет постепенно увеличивать ее в течение нескольких недель до достижения дозы, которая будет оптимальна для Вас (так называемая эффективная поддерживающая доза). Никогда не принимайте больше препарата Ламолеп, чем рекомендовал врач, в связи с риском серьезных нежелательных реакций.

Эпилепсия

- Взрослые и подростки старше 12 лет

Обычная эффективная поддерживающая доза препарата Ламолеп после этапа подбора дозы составляет от 100 до 200 мг в сутки при применении только препарата Ламолеп. При приеме вместе с другими противоэпилептическими препаратами максимальная доза может составлять 700 мг ежедневно.

- Дети в возрасте от 3 до 12 лет

Эффективная доза препарата Ламолеп зависит от массы тела ребенка. Обычно после этапа подбора дозы эффективная поддерживающая доза составляет от 1 до 10 мг на каждый килограмм массы тела ребенка в сутки. Максимальная доза составляет 400 мг в сутки.

Препарат Ламолеп не рекомендуется применять для лечения детей младше 3 лет при эпилепсии.

Биполярное расстройство

- Взрослые (18 лет и старше)

Эффективная поддерживающая доза препарата Ламолеп после этапа подбора дозы составляет от 100 до 400 мг в сутки.

- Дети и подростки (младше 18 лет)

Препарат Ламолеп не рекомендуется применять у детей и подростков младше 18 лет при биполярном расстройстве.

Путь и (или) способ введения

Для приема внутрь.

Проглатывайте таблетки целиком. Не ломайте, не жуйте и не измельчайте их.

Всегда принимайте полную дозу, которую назначил Вам лечащий врач. Никогда не принимайте часть таблетки.

Принимайте дозу препарата Ламолеп один или два раза в сутки, как рекомендовал Вам лечащий врач. Препарат можно принимать вне зависимости от приема пищи.

Продолжительность терапии

Обычно лечение препаратом Ламолеп проходит длительно. Важно принимать препарат Ламолеп каждый день, пока лечащий врач не отменит лечение.

Если Вы приняли препарата Ламолеп больше, чем следовало

Если Вы приняли слишком большое количество препарата Ламолеп, у Вас повышается вероятность развития серьезных нежелательных реакций, вплоть до летального исхода.

Признаками передозировки препарата Ламолеп являются:

- быстрые, неконтролируемые движения глаз (нистагм);
- неловкость движений и нарушение координации, влияющее на равновесие (атаксия);
- нарушение или потеря сознания, эпилептические припадки (судороги) или кома;
- нарушения в работе сердца.

Если Вы приняли слишком большое количество препарата Ламолеп, немедленно свяжитесь с лечащим врачом или обратитесь в ближайшее отделение неотложной помощи. По возможности покажите врачу упаковку препарата Ламолеп.

Если Вы забыли принять препарат Ламолеп

- Если Вы забыли принять одну дозу препарата Ламолеп

Не принимайте дополнительные таблетки, чтобы компенсировать пропущенную дозу. Просто примите следующую дозу в обычное время.

- Если Вы забыли принять несколько доз препарата Ламолеп

Посоветуйтесь с лечащим врачом относительно возобновления приема препарата, даже если Вы прекратили его прием всего на несколько дней.

Если Вы прекратили прием препарата Ламолеп

Проконсультируйтесь с лечащим врачом перед прекращением приема препарата Ламолеп.

Не прекращайте прием препарата Ламолеп, пока лечащий врач не порекомендует Вам сделать это.

- Если Вы принимаете препарат Ламолеп для лечения эпилепсии

При прекращении приема препарата Ламолеп важно снижать дозу постепенно, на протяжении около 2 недель. Если Вы резко прекратите прием препарата Ламолеп, у Вас может возобновиться эпилепсия или проявления эпилепсии могут усилиться.

- Если Вы принимаете препарат Ламолеп для лечения биполярного расстройства

Если Вы получаете препарат Ламолеп для предупреждения резких перепадов настроения, Вы можете не почувствовать полный эффект на протяжении нескольких недель.

Если Вы прекращаете прием препарата Ламолеп для лечения биполярного расстройства, нет необходимости в постепенном снижении дозы. Однако, если Вы желаете прекратить прием препарата Ламолеп, Вам следует предварительно проконсультироваться с врачом.

Если Вы прекратили прием препарата Ламолеп по какой-либо причине, а затем Вам потребуется возобновить его прием, Ваш врач оценит необходимость повышения дозы до поддерживающей. Если Вы прекратили прием препарата Ламолеп в связи с появлением сыпи, то возобновлять его прием нельзя, кроме случаев, когда польза от приема препарата, по мнению врача, явно превышает возможные риски.

При наличии вопросов по применению препарата обратитесь к лечащему врачу.

4. Возможные нежелательные реакции

Подобно всем лекарственным препаратам препарат Ламолеп может вызывать нежелательные реакции, однако они возникают не у всех.

Прекратите прием препарата Ламолеп и **немедленно обратитесь за медицинской помощью** в случае возникновения одного из следующих симптомов **серьезных нежелательных реакций**.

Серьезные кожные нежелательные реакции

У небольшого числа людей, принимавших препарат Ламолеп, появлялась сыпь на коже. Обычно это происходило в течение первых 8 недель после начала приема препарата. Чаще всего такая сыпь не причиняла значимого вреда здоровью и проходила самостоятельно. Однако были ситуации с тяжелыми, угрожающими жизни проявлениями, которые потребовали госпитализации пациентов и прекращения приема препарата.

Более вероятно, что эти симптомы появятся на протяжении первых нескольких месяцев лечения препаратом Ламолеп, особенно если доза слишком высока, если дозу повышают слишком быстро (не по рекомендуемой схеме) или если препарат Ламолеп применяют совместно с лекарственным препаратом, содержащим вальпроевую кислоту. Вы должны обязательно сообщить врачу если ранее у Вас были аллергические реакции или кожная сыпь при приеме других противоэпилептических препаратов.

Тяжелые кожные реакции чаще встречаются у детей. У детей начальные проявления сыпи могут сопровождаться подъемом температуры (в течение первых 8 недель терапии) и могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому необходимо обязательно сообщить врачу о приеме препарата. Лекарственная реакция (у детей и взрослых) может также сначала проявиться повышением температуры и увеличением лимфатических узлов даже без явных кожных проявлений.

Симптомы тяжелых кожных реакций включают в себя:

- **редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):
    - распространенную сыпь с пузырями и отслоением кожи, особенно вокруг рта, носа и в области половых органов (синдром Стивенса – Джонсона),

- кожную сыпь в виде мишеневидных элементов (мультиформная эритема);

- **очень редко** (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):
  - обширное отслоение кожи — более 30 % поверхности тела (токсический эпидермальный некролиз);
  - симптомы так называемого DRESS-синдрома (синдрома гиперчувствительности):
    - воспаление полости рта или глаз;
    - повышение температуры тела (лихорадка), гриппоподобные симптомы или сонливость;
    - припухлость в области лица и шеи, в подмышечной или паховой области (увеличение лимфатических узлов).

В большинстве случаев высыпания на коже могут носить легкий характер и пройти самостоятельно, однако, они потенциально могут привести к более тяжелым последствиям, если вовремя не обратиться к врачу за консультацией.

Если у Вас появился какой-либо из этих симптомов, немедленно свяжитесь с лечащим врачом.

Другие серьезные нежелательные реакции

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- Нарушение со стороны иммунной системы (гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз)

Во время приема препарата Ламолеп сообщалось о развитии нарушения со стороны иммунной системы, при котором чрезмерно активируется иммунная система организма. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения. Это состояние может представлять угрозу для жизни, поэтому важно, чтобы Вы знали симптомы, на которые следует обращать внимание.

Симптомы гемофагоцитарного лимфогистиоцитоза могут включать в себя:

- повышение температуры тела (лихорадку);
- кожную сыпь (по типу пятен, пузырьков, волдырей, узелков);
- неврологические симптомы, например, повышенную возбудимость, рвоту, нарушение координации движений или другое;
- увеличение печени и (или) селезенки, которое может сопровождаться болью в верхних отделах живота;
- появление желтого оттенка кожи и (или) глаз;
- увеличение, болезненность лимфатических узлов, например, припухлость в области шеи, в подмышечной области, паховой области;
- кровотечение и (или) легкое появление синяков (кровоподтеков).

В большинстве случаев отдельные проявления этих симптомов могут быть признаками менее серьезных нежелательных реакций, но Вы должны знать, что они могут быть проявлениями состояния, которое при отсутствии раннего выявления может стать тяжелым.

Если у Вас появился какой-либо из этих симптомов, немедленно свяжитесь с лечащим врачом.

- Повышение частоты судорожных припадков

Резкое прекращение приема ламотриджина, как и других противоэпилептических препаратов, может спровоцировать возобновление судорог, включая эпилептический статус иногда с летальным исходом. Как можно скорее сообщите лечащему врачу, если это произошло с Вами.

Другие возможные нежелательные реакции, которые могут наблюдаться при приеме препарата Ламолеп

Очень часто (могут возникать более чем у 1 человека из 10):

- кожная сыпь;
- головная боль;
- головокружение;
- сонливость;
- неловкость движений и нарушение координации (атаксия);
- нечеткость зрения, двоение в глазах (диплопия);
- тошнота, рвота.

Часто (могут возникать не более чем у 1 человека из 10):

- агрессивность, раздражительность;
- проблемы со сном (бессонница);
- сонливость или ощущение усталости;
- дрожь в руках или ногах (тремор);
- диарея;
- утомляемость;
- сильное эмоциональное возбуждение, которое сопровождается чувством тревоги и страха (ажитация);
- боль в спине, суставах или других областях тела;
- быстрые, неконтролируемые движения глаз (нистагм).

Нечасто (могут возникать не более чем у 1 человека из 100):

- кожная сыпь или солнечный ожог после воздействия солнца или искусственного света (фоточувствительность).

Редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 1000):

- необычное выпадение или истончение волос (алопеция);
- асептический менингит, который может проявляться головной болью, лихорадкой, ознобом, тошнотой, рвотой, скованностью мышц шеи, сыпью, необычной чувствительностью к свету, болями в мышцах, спутанностью сознания и сонливостью;
- зуд глаз с выделениями и корочками на веках (конъюнктивит).

Очень редко (могут возникать не более чем у 1 человека из 10 000):

- неконтролируемые повторяющиеся движения тела (двигательные тики) и (или) звуки или слова (голосовые тики), неконтролируемые спазмы мышц глаз, головы и туловища (хореоатетоз) или другие необычные движения тела, такие как подергивания, дрожь или скованность;
- зрительное или слуховое восприятие вещей, которые в действительности не существуют (галлюцинации);
- нарушение функции печени (печеночная недостаточность);
- волчаночноподобный синдром (может сопровождаться болью в спине или суставах,

лихорадкой и (или) общим плохим самочувствием);

- ночные кошмары;
- неустойчивость или нарушение равновесия во время движения;
- ухудшение симптомов у лиц, уже страдающих болезнью Паркинсона;
- спутанность сознания;
- воспаление почек (тубулоинтерстициальный нефрит), которое может возникать в сочетании с воспалением глаз (увеит);
- увеличение лимфатических узлов (лимфаденопатия);
- изменения в результатах анализов крови:
  - повышение активности ферментов печени;
  - снижение числа эритроцитов (анемия);
  - снижение числа лейкоцитов (нейтропения, лейкопения, агранулоцитоз);
  - снижение числа тромбоцитов – клеток, способствующих свертыванию крови (тромбоцитопения);
  - снижение числа клеток всех вышеуказанных типов (панцитопения);
  - нарушение кроветворения в костном мозге, называемое апластической анемией;
  - снижение уровня гамма-глобулинов.

Частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно):

- красные узелки или пятна на коже (псевдолимфома).

Сообщение о нежелательных реакциях

Если у Вас возникнут какие-либо нежелательные реакции, проконсультируйтесь с врачом. Данная рекомендация распространяется на любые возможные нежелательные реакции, в том числе на не перечисленные в листке-вкладыше. Вы также можете сообщить о нежелательных реакциях напрямую через систему сообщений государств – членов Евразийского экономического союза. Сообщая о нежелательных реакциях, Вы помогаете получить больше сведений о безопасности препарата.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

5. Хранение препарата Ламолеп

Храните лекарственный препарат в недоступном для детей месте.

Не принимайте препарат после истечения срока годности (срока хранения), указанного на блистере и картонной пачке после слов «Годен до:».

Датой истечения срока годности является последний день данного месяца.

Хранить при температуре не выше 30 ˚С.

Не выбрасывайте препарат в канализацию (водопровод). Уточните у работника аптеки, как следует утилизировать (уничтожать) препараты, который больше не потребуются. Эти меры позволят защитить окружающую среду.

6. Содержимое упаковки и дополнительные сведения

Препарат Ламолеп содержит

Действующим веществом является ламотриджин.

Каждая таблетка содержит 25 мг, 50 мг или 100 мг ламотриджина.

Прочими ингредиентами (вспомогательными веществами) являются: кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат, повидон К-30, карбоксиметилкрахмал натрия, тип А, лактозы моногидрат, целлюлоза микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая РН 101, целлюлоза микрокристаллическая РН 102).

Препарат Ламолеп содержит лактозу (см. раздел 2).

Внешний вид препарата Ламолеп и содержимое упаковки

Таблетки.

Ламолеп, 25 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L25» на одной стороне.

Ламолеп, 50 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L50» на одной стороне.

Ламолеп, 100 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L100» на одной стороне.

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ-пленки и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

Категория отпуска лекарственного препарата

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

1. Держатель регистрационного удостоверения и производитель

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Gedeon Richter Plc.
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

2. Держатель регистрационного удостоверения

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Gedeon Richter Plc.
1103 Gyomroi st. 19-21, Budapest, Hungary

Производитель
Россия
АО «ГЕДЕОН РИХТЕР – РУС»
Московская обл., городской округ Егорьевск, пос. Шувое, ул. Лесная, д. 40

За любой информацией о препарате следует обращаться к местному представителю держателя регистрационного удостоверения:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

Прочие источники информации

Листок-вкладыш доступен в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://grls.rosminzdrav.ru (https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC).

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ламолеп, 25 мг, таблетки

Ламолеп, 50 мг, таблетки

Ламолеп, 100 мг, таблетки

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: ламотриджин.

Ламолеп, 25 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 25 мг ламотриджина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Ламолеп, 50 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 50 мг ламотриджина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Ламолеп, 100 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 100 мг ламотриджина.

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: лактозы моногидрат (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки

Ламолеп, 25 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L25» на одной стороне.

Ламолеп, 50 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L50» на одной стороне.

Ламолеп, 100 мг, таблетки

Белые или почти белые круглые двояковыпуклые таблетки с гравировкой «L100» на одной стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Ламолеп показан к применению у взрослых и детей в возрасте от 3 лет и старше.

Эпилепсия

Взрослые и подростки (старше 12 лет)

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

Дети в возрасте от 3 до 12 лет

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

  После достижения контроля эпилепсии на фоне комбинированной терапии сопутствующие противоэпилептические препараты (ПЭП) могут быть отменены и прием препарата Ламолеп продолжен в режиме монотерапии.
- Монотерапия типичных абсансов.

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые (18 лет и старше)

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Эпилепсия

Монотерапия эпилепсии

Взрослые и подростки старше 12 лет (таблица 1)

Начальная доза препарата Ламолеп при монотерапии составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза препарата Ламолеп 500 мг/сут.

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

Начальная доза препарата Ламолеп при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу препарата следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения дозы (см. раздел 4.4).

В составе комбинированной терапии эпилепсии

Взрослые и подростки старше 12 лет (таблица 1)

У пациентов, которые уже получают вальпроат в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламолеп составляет 25 мг через день в течение 2 недель, в дальнейшем − по 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 25–50 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты (см. раздел 4.5), которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламолеп составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем − 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель.

Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200–400 мг/сут в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться назначение препарата Ламолеп в дозе 700 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел 4.5), начальная доза препарата составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем − 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50–100 мг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100–200 мг/сут в 1 или 2 приема.

Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламолеп при лечении эпилепсии у взрослых и подростков старше 12 лет

Режим дозирования	**Неделя 1–2**	**Неделя 3–4**	**Поддерживающая доза**
Монотерапия	25 мг (1 раз в сутки).	50 мг (1 раз в сутки).	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия с вальпроатом вне зависимости от другой сопутствующей терапии	12,5 мг (назначаемая по 25 мг через день).	25 мг (1 раз в сутки).	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 25–

Режим дозирования		**Неделя 1–2**	**Неделя 3–4**	**Поддерживающая доза**
				50 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
Комбинированная терапия без вальпроата	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.	50 мг (1 раз в сутки).	100 мг (в 2 приема).	200–400 мг (в 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки).	50 мг (1 раз в сутки).	100–200 мг (в 1 или 2 приема). Дозы могут быть увеличены на 50–100 мг каждые 1–2 недели для достижения поддерживающей дозы.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламолеп и отклоняться от режима последующего повышения дозы.

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

У пациентов, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза препарата Ламолеп составляет 0,15 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем − 0,3 мг/кг/сут 1 раз в сутки в течение 2 недель. Затем доза может быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–5 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

У пациентов, которые получают ПЭП или другие препараты (см. раздел 4.5), индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза препарата Ламолеп составляет 0,6 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем − 1,2 мг/кг/сут в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения оптимального терапевтического эффекта. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 5–15 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сут.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина (см. раздел 4.5), начальная доза препарата Ламолеп составляет 0,3 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем − 0,6 мг/кг/сут в 1 или 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 1–10 мг/кг/сут в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сут.

Возможно, что пациентам в возрасте от 3 до 6 лет потребуется поддерживающая доза, находящаяся на верхней границе рекомендуемого диапазона.

Вследствие риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата Ламолеп и отклоняться от режима последующего повышения дозы (см. раздел 4.4).

Для обеспечения надлежащей поддерживающей терапевтической дозы необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении.

При необходимости, для обеспечения точного дозирования на начальном этапе терапии следует применять препарат Ламолеп в более низкой дозировке с последующим переходом на таблетки дозировкой 25 мг, 50 мг или 100 мг.

Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования препарата Ламолеп при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет (суточная доза в мг/кг/сут)

Режим дозирования		**Неделя 1–2**	**Неделя 3–4**	**Поддерживающая доза**
Монотерапия типичных абсансов		0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема).	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема).	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг (в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия с вальпроатами вне зависимости от другой сопутствующей терапии		0,15 мг/кг* (1 раз в сутки).	0,3 мг/кг (1 раз в сутки).	Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–5 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до достижения максимальной дозы 200 мг/сут.
Комбинированная терапия без вальпроатов	Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами	0,6 мг/кг (в 2 приема).	1,2 мг/кг (в 2 приема).	Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 5–15 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до достижения

Режим дозирования		Неделя 1–2	Неделя 3–4	Поддерживающая доза
	глюкуронизации ламотриджина.			максимальной дозы 400 мг/сут.
	Этот режим должен использоваться с другими препаратами, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина.	0,3 мг/кг (в 1 или 2 приема).	0,6 мг/кг (в 1 или 2 приема).	Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1–2 недели до достижения поддерживающей дозы 1–10 мг/кг/сут (в 1 или 2 приема) до достижения максимальной дозы 200 мг/сут.
У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами. *Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет 2,5–5 мг, то можно назначить ламотриджин в дозировке 5 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроат, составляет менее 2,5 мг, препарат Ламолеп назначать не следует. Необходимо принимать во внимание, что ламотриджин в доступной дозировке 5 мг не обеспечивает точное дозирование ламотриджина в соответствии с рекомендациями в начале терапии у детей с массой тела менее 17 кг.				

Общие рекомендации по режиму дозирования при лечении эпилепсии

При отмене сопутствующих ПЭП или добавлении на фоне приема ламотриджина ПЭП или других лекарственных препаратов необходимо принимать во внимание то, что это может оказать влияние на фармакокинетику ламотриджина (см. раздел 4.5).

Биполярное аффективное расстройство

Взрослые в возрасте 18 лет и старше (таблицы 3, 4)

Вследствие риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и отклоняться от режима последующего повышения доз (см. раздел 4.4).

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение дозы препарата Ламолеп в течение 6 недель до поддерживающей стабилизирующей дозы (таблица 3), после чего при наличии показаний можно отменять другие психотропные препараты и (или) ПЭП (таблица 4).

Таблица 3. Рекомендуемый режим повышения дозы препарата Ламолеп для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы у взрослых (18 лет и старше) при биполярном аффективном расстройстве

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
а) Комбинированная терапия с ингибиторами	12,5 мг (25 мг через	25 мг (1 раз в	50 мг (в 1 или 2 приема в	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная

Режим дозирования	Недели 1–2	Недели 3–4	Неделя 5	Целевая стабилизирующая доза (неделя 6)*
глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами.	день).	сутки).	сутки).	суточная доза 200 мг.
б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, не принимающих ингибиторы, такие как вальпроат. Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.	50 мг (1 раз в сутки).	100 мг (в 2 приема в сутки).	200 мг (в 2 приема в сутки).	300 мг на 6 неделе терапии, при необходимости увеличить дозу до 400 мг/сут на 7 неделе терапии (в 2 приема в сутки).
в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих другие препараты, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	25 мг (1 раз в сутки).	50 мг (в 1 или 2 приема в сутки).	100 мг (в 1 или 2 приема в сутки).	200 мг (от 100 мг до 400 мг) (в 1 или 2 приема в сутки).
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим повышения дозы, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

* Целевая стабилизирующая доза может изменяться в зависимости от клинического эффекта.

а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами

Начальная доза препарата Ламолеп у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, такие как вальпроаты, составляет 25 мг через день в течение 2 недель, затем 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель. Дозу следует увеличить до 50 мг 1 раз в сутки (или в 2 приема) на 5-й неделе. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако доза может быть увеличена до максимальной суточной дозы 200 мг в зависимости от клинического эффекта.

б) Комбинированная терапия с индукторами глюкуронизации ламотриджина у пациентов, НЕ принимающих ингибиторы, такие как вальпроаты. Этот режим должен использоваться

с фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина

Начальная доза препарата Ламолеп у пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и НЕ принимающих вальпроаты, составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 100 мг/сут в 2 приема в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 200 мг/сут в 2 приема. На 6-й неделе доза может быть увеличена до 300 мг/сут, однако обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 400 мг/сут (в 2 приема) и назначается начиная с 7-й недели лечения.

в) Монотерапия ламотриджином или комбинированная терапия у пациентов, принимающих препараты, которые не оказывают существенного индуцирующего или ингибирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

Начальная доза препарата Ламолеп составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или в 2 приема) в течение 2 недель. На 5-й неделе дозу следует увеличить до 100 мг/сут. Обычная целевая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 200 мг/сут (в 1 или 2 приема). Однако в клинических исследованиях применялись дозы в диапазоне от 100 до 400 мг.

После достижения целевой суточной поддерживающей стабилизирующей дозы другие психотропные препараты могут быть отменены (таблица 4).

Таблица 4. Поддерживающая стабилизирующая общая суточная доза препарата Ламолеп для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП

<table>
<tr><th>Режим дозирования</th><th>Неделя 1</th><th>Неделя 2</th><th>Неделя 3 и далее*</th></tr>
<tr><td>а) После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатов</td><td>Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая уровня увеличения на 100 мг/нед.
То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1-й неделе до 200 мг/сут.</td><td colspan="2">Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема.</td></tr>
<tr><td rowspan="3">б) После отмены индукторов глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной дозы.
Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.</td><td>400 мг</td><td>300 мг</td><td>200 мг</td></tr>
<tr><td>300 мг</td><td>225 мг</td><td>150 мг</td></tr>
<tr><td>200 мг</td><td>150 мг</td><td>100 мг</td></tr>
<tr><td>в) После отмены других психотропных препаратов у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронизации ламотриджина.</td><td colspan="3">Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).</td></tr>
</table>

Режим дозирования	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее*
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется сохранить текущую дозу ламотриджина и проводить подбор дозы ламотриджина в зависимости от клинического ответа.			

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

а) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами

После отмены вальпроатов целевую стабилизирующую дозу препарата Ламолеп следует удвоить и поддерживать на этом уровне.

б) Терапия ламотриджином после отмены комбинированной терапии с индукторами глюкуронизации ламотриджина в зависимости от исходной поддерживающей дозы. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина

Дозу препарата Ламолеп следует постепенно снижать в течение 3 недель после отмены индукторов глюкуронизации.

в) Терапия ламотриджином после отмены сопутствующих психотропных препаратов, не оказывающих ингибирующего или индуцирующего влияния на глюкуронизацию ламотриджина

В период отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза препарата Ламолеп, достигнутая в процессе режима повышения дозы.

Коррекция суточной дозы препарата Ламолеп у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов (таблица 5)

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз препарата Ламолеп после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по оценке взаимодействия препаратов могут быть предложены следующие рекомендации (таблица 5).

Таблица 5. Коррекция суточных доз препарата Ламолеп у взрослых (старше 18 лет) пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
а) Добавление ингибиторов глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроатов) в зависимости от исходной дозы ламотриджина.	200 мг	100 мг	Сохранить дозу 100 мг/сут.	
	300 мг	150 мг	Сохранить дозу 150 мг/сут.	
	400 мг	200 мг	Сохранить дозу 200 мг/сут.	
б) Добавление индукторов глюкуронизации ламотриджина у пациентов,	200 мг	200 мг	300 мг	400 мг

Режим дозирования	Текущая стабилизирующая доза ламотриджина (мг/сут)	Неделя 1	Неделя 2	Неделя 3 и далее
не получающих вальпроаты, в зависимости от исходной дозы ламотриджина. Этот режим должен быть использован при применении фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина.	150 мг	150 мг	225 мг	300 мг
	100 мг	100 мг	150 мг	200 мг
в) Добавление других препаратов, которые не оказывают значительного индуцирующего или ингибирующего действия на глюкуронизацию ламотриджина.	Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения дозы (200 мг/сут; диапазон доз от 100 мг до 400 мг).			
Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.				

Отмена терапии препаратом Ламолеп у пациентов с биполярным аффективным расстройством

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

Таким образом, пациентам можно отменять препарат Ламолеп без постепенного снижения его дозы.

Особые рекомендации по дозированию препарата Ламолеп у особых групп пациентов

Женщины, принимающие гормональные контрацептивы

а) Применение препарата Ламолеп пациентами, **уже получающими гормональные контрацептивы**

Несмотря на то, что пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина, отсутствует необходимость в специальных рекомендациях по режиму повышения дозы препарата Ламолеп в связи с приемом только гормональных контрацептивов. Режим повышения доз должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли препарат Ламолеп к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина; или препарат Ламолеп применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. таблицу 1 для применения при эпилепсии и таблицу 3 для применения при биполярном аффективном расстройстве).

б) **Применение гормональных контрацептивов** пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламолеп и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина

В большинстве случаев требуется повышение поддерживающей дозы ламотриджина, но не более чем в 2 раза. При назначении гормональных контрацептивов рекомендуется повышение дозы ламотриджина на 50–100 мг/сут каждую неделю в зависимости от клинической картины. Не рекомендуется превышать данные значения, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы препарата Ламолеп.

в) **Прекращение приема гормональных контрацептивов** пациентами, уже получающими поддерживающие дозы препарата Ламолеп и НЕ получающими индукторы глюкуронизации ламотриджина

В большинстве случаев требуется снижение дозы препарата Ламолеп, но не более чем на 50 %. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы препарата Ламолеп на 50–100 мг каждую неделю (скорость снижения не должна превышать 25 % от суточной дозы в неделю) в течение более 3 недель, если клиническое состояние пациента не требует иного.

Применение атазанавира/ритонавира

Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром/ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме крови снижалась (см. раздел 4.5), коррекции режима дозирования препарата Ламолеп при одновременном применении с атазанавиром/ритонавиром не требуется. Повышение дозы препарата Ламолеп должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторы глюкуронизации ламотриджина), либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы препарата Ламолеп и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира/ритонавира дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира/ритонавира − понизить.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста (старше 65 лет)

Не требуется проводить коррекцию режима дозирования по сравнению с рекомендуемой схемой. Фармакокинетика ламотриджина в этой возрастной группе практически не отличается от таковой у взрослых лиц в возрасте до 65 лет.

Пациенты почечной недостаточностью

Пациентам с почечной недостаточностью препарат Ламолеп следует назначать с осторожностью. Для пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы препарата Ламолеп следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. Для пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Дети

ЭпилепсияДети младше 3 лет

Применение препарата Ламолеп не изучено в качестве монотерапии у детей в возрасте до 2 лет или в качестве дополнительной терапии у детей в возрасте до 1 месяца. Безопасность и эффективность препарата Ламолеп в качестве дополнительной терапии парциальных припадков у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены. Данные отсутствуют

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

Биполярное аффективное расстройство

Дети и подростки младше 18 лет

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

Безопасность и эффективность применения ламотриджина при биполярном аффективном расстройстве у пациентов этой возрастной группы не оценивались. Таким образом, рекомендации по дозированию предложить невозможно.

Способ применения

Внутрь.

Таблетки следует проглатывать целиком, не разжевывая и не разламывая.

Если рассчитанная доза препарата Ламолеп (например, при применении у детей (только при эпилепсии) или у пациентов с нарушением функции печени) не может быть разделена на целое количество таблеток более низкой дозировки, то пациенту должна быть назначена такая доза, которая соответствует ближайшему значению целой таблетки более низкой дозировки.

Возобновление применения препарата

При возобновлении лечения врач должен оценить необходимость повышения до поддерживающей дозы препарата Ламолеп пациентам, которые прекратили прием препарата по какой-либо причине, поскольку высокие начальные дозы и отклонение от рекомендуемого режима повышения дозы сопровождается риском развития тяжелой формы сыпи (см. раздел 4.4). Чем больше прошло времени после последнего приема препарата, тем с большей осторожностью следует повышать дозу препарата до поддерживающей. Если время после прекращения приема препарата превышает 5 периодов полувыведения (см. раздел 5.2), то доза ламотриджина должна повышаться до поддерживающей согласно соответствующей схеме.

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

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к ламотриджину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожная сыпь

Имеются сообщения о нежелательных реакциях со стороны кожи, которые обычно возникали в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако также есть сообщения о высыпаниях тяжелого характера, потребовавших госпитализации пациента и прекращения

приема ламотриджина. Они включали в себя такие потенциально угрожающие жизни кожные реакции, как синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) (см. раздел 4.8).

У взрослых пациентов, применяющих ламотриджин в рамках исследований в соответствии с общепринятыми рекомендациями, тяжелые кожные реакции развиваются с частотой примерно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Примерно в половине этих случаев зарегистрирован синдром Стивенса – Джонсона (1 на 1000 пациентов).

У пациентов с биполярными расстройствами при приеме ламотриджина частота тяжелых кожных высыпаний по данным клинических исследований составляет приблизительно 1 на 1000 пациентов.

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным, полученным в нескольких исследованиях по оценке применения ламотриджина, частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100 детей.

У детей начальные проявления сыпи могут быть ошибочно приняты за инфекцию, поэтому врачи должны принимать во внимание возможность реакции детей на препарат, проявляющейся развитием сыпи и лихорадки в первые 8 недель терапии. Кроме того, общий риск развития сыпи, по всей видимости, в значительной мере связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы во время терапии ламотриджином (см. раздел 4.2);
- одновременным применением вальпроата (см. раздел 4.2).

Также необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов, имеющих в анамнезе аллергические реакции или сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) после применения ламотриджина у пациентов с таким анамнезом была в три раза выше, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом.

Было установлено, что наличие аллели HLA-B*1502 у лиц азиатского происхождения (в основном китайцев этнической группы хань и тайцев) связано с риском развития синдрома Стивенса – Джонсона / токсического эпидермального некролиза при применении ламотриджина. Если у пациентов этих этнических групп имеется аллель HLA-B*1502, следует тщательно оценить необходимость назначения ламотриджина.

При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть немедленно осмотрены врачом и прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен, за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием препарата Ламолеп в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено из-за развития кожной реакции, связанной с применением ламотриджина, за исключением случаев, когда ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата очевидно превышает возможные риски.

Если у пациента на фоне приема ламотриджина развился синдром Стивенса – Джонсона, токсический эпидермальный некролиз или лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), прием ламотриджина у такого пациента возобновлять нельзя.

Сообщалось также, что сыпь может развиваться как часть DRESS-синдрома, также известного как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица, нарушения со стороны крови, печени и почек и асептический менингит (см. раздел 4.8). Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию

синдрома диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС) и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (лихорадка, лимфаденопатия) могут наблюдаться даже в отсутствие явных проявлений сыпи. При развитии подобных признаков и симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу, и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин следует отменить.

Асептический менингит

Развитие асептического менингита является обратимым при отмене препарата в большинстве случаев, но возобновляется в ряде случаев при повторном назначении ламотриджина. Повторное применение приводит к быстрому возвращению симптомов, которые часто наблюдаются в более тяжелой форме. Ламотриджин не следует назначать повторно пациентам, у которых лечение ранее было отменено из-за развития асептического менингита, связанного с применением ламотриджина.

Фоточувствительность

При применении ламотриджина отмечались реакции фоточувствительности (см. раздел 4.8). В некоторых случаях реакции развивались при приеме препарата в высокой дозе (400 мг и более), в процессе увеличения дозы или при быстром темпе увеличения дозы. При подозрении на фоточувствительность, связанную с приемом ламотриджина, у пациента с признаками фоточувствительности (такими как выраженный солнечный ожог) следует рассмотреть вопрос о прекращении приема препарата. Если продолжение лечения ламотриджином считается клинически оправданным, пациенту следует рекомендовать избегать воздействия солнечного света и искусственного ультрафиолетового излучения и принимать защитные меры (например, носить защитную одежду и пользоваться солнцезащитными средствами).

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

У пациентов, принимающих ламотриджин, были зарегистрированы случаи развития ГЛГ (см. раздел 4.8). ГЛГ представляет собой синдром патологической активации иммунной системы, который может представлять угрозу для жизни. 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. Как правило, симптомы появляются в течение 4 недель после начала лечения. Необходимо немедленно обследовать пациентов, у которых развиваются указанные признаки и симптомы, и рассмотреть диагноз ГЛГ. Следует прекратить терапию ламотриджином, если другая причина развития симптомов не может быть установлена.

Гормональные контрацептивы

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

Было показано, что комбинированный препарат этинилэстрадиол + левоноргестрел (30 мкг + 150 мкг) приблизительно в 2 раза повышает клиренс ламотриджина, что приводит к снижению концентрации ламотриджина в плазме крови. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта в большинстве случаев потребуется повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю приема таблеток плацебо (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено сильнее, если увеличение дозы ламотриджина будет проводиться за несколько дней до приема или в период приема таблеток плацебо.

Медицинские работники должны владеть клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку в большинстве случаев это потребует коррекции дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, однако они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические параметры ламотриджина.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 здоровых добровольцев совместное применение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (содержащего этинилэстрадиол и левоноргестрел) приводило к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ. Влияние этих изменений на овуляторную активность яичников неизвестно. Однако нельзя исключить возможность, что у некоторых женщин, принимающих ламотриджин и гормональные контрацептивы, эти изменения могут вызвать снижение эффективности контрацептивов. Поэтому женщины, принимающие ламотриджин, должны быть проинструктированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность воздействия препарата на метаболизм фолатов при его длительном применении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывает существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов и концентрации фолатов в сыворотке крови или эритроцитах при длительности применения препарата до 1 года, а также не вызывает существенных изменений концентрации фолатов в эритроцитах при длительности применения препарата до 5 лет.

Влияние ламотриджина на субстраты переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2)

Ламотриджин является ингибитором канальцевой секреции посредством белков-переносчиков органических катионов 2 (ОСТ 2). Это может привести к повышению плазменной концентрации некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом почками. Совместное применение ламотриджина и субстратов ОСТ 2 с узким терапевтическим диапазоном, например, дофетилида, не рекомендуется.

Почечная недостаточность

Однократное назначение ламотриджина пациентам с терминальной стадией почечной недостаточности не выявило значительных изменений концентрации ламотриджина в плазме крови. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин

Нельзя назначать препарат Ламолеп пациентам, уже получающим другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача.

Нарушение сердечного ритма и проводимости

Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин обладает противоаритмической активностью класса IB при применении в терапевтически значимых концентрациях. Согласно данным *in vitro* ламотриджин потенциально может замедлять желудочковую проводимость (расширяя комплекс QRS) и вызывать проаритмию у пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца. Следовательно, ожидаемая или наблюдаемая польза при приеме ламотриджина должна превышать потенциальный риск

серьезных или фатальных осложнений со стороны сердца. Одновременный прием других блокаторов натриевых каналов может увеличить риск возникновения проаритмии (см. раздел 5.1).

Бругадоподобные изменения на ЭКГ

Очень редко на фоне применения ламотриджина наблюдалось развитие бругадоподобных изменений на ЭКГ, однако причинно-следственная связь с применением ламотриджина не установлена. Поэтому перед применением ламотриджина у пациентов с синдромом Бругада следует тщательно рассмотреть возможность такого лечения (см. раздел 5.1).

Эпилепсия

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других ПЭП, может спровоцировать рецидив судорог. Если состояние пациента не требует резкого прекращения терапии в связи с угрозой безопасности пациента (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение двух недель. Имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с летальным исходом. Подобные случаи наблюдались на фоне применения ламотриджина.

Вместо улучшения может наблюдаться клинически значимое увеличение частоты судорожных приступов. У пациентов с несколькими типами судорожных приступов наблюдаемая польза в отношении одного из типов приступов должна оцениваться в противовес ухудшению других типов приступов.

При приеме ламотриджина могут тяжелее протекать миоклонические судороги.

Предполагают, что эффективность комбинации ламотриджина с препаратами-индукторами ферментов ниже по сравнению с эффективностью комбинации ламотриджина и ПЭП, не индуцирующих ферменты. Причина этого явления неизвестна.

Суицидальный риск

Симптомы депрессии и (или) биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Также было показано, что пациенты с эпилепсией и биполярным расстройством находятся в группе высокого риска суицидов. У 25−50 % пациентов с биполярным расстройством наблюдалась хотя бы одна суицидальная попытка; у таких пациентов может отмечаться усугубление симптомов депрессии и (или) появление суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность), независимо от приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин. Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотриджин) также показал незначительное увеличение суицидального риска. Механизм развития данного риска неизвестен, и доступные данные не исключают возможности повышения риска суицида при применении ламотриджина. Таким образом, пациенты должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения суицидальных мыслей и поведения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть проинформированы о необходимости медицинской консультации при возникновении таких симптомов.

Биполярное аффективное расстройство

У пациентов с биполярным расстройством, получающих ламотриджин, необходимо тщательно мониторировать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидальности, особенно в начале курса лечения и в момент изменения дозы. Пациенты, у которых в анамнезе отмечались суицидальные мысли или суицидальное поведение, молодые пациенты и пациенты с выраженным суицидальным мышлением до

начала терапии находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения; такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения. Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения на предмет любых ухудшений состояния пациентов (включая появление новых симптомов) и (или) появления суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны немедленно обратиться за медицинской помощью при появлении таких симптомов. Следует рассмотреть возможность внесения изменений в режим терапии, включая возможность отмены препарата, у пациентов, у которых наблюдается клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и (или) появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом и ранее не отмечались.

Вспомогательные вещества

Препарат Ламолеп содержит лактозу. Данный лекарственный препарат не следует принимать пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, лактазной недостаточностью или глюкозо-галактозной мальабсорбцией.

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в одной таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

Дети

Развитие детей

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

Кожная сыпь

У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых (см. подраздел «Кожная сыпь»).

Эпилепсия

Не у всех детей эффективность ламотриджина при лечении типичных абсансов стабильна.

Биполярное аффективное расстройство

Лечение антидепрессантами сопровождается увеличением риска суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков младше 18 лет с клинической депрессией и другими психическими нарушениями.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Было установлено, что за метаболизм ламотриджина отвечает фермент уридин-5'-дифосфо(УДФ-)-глюкуронилтрансфераза (УГТ). Поэтому лекарственные препараты, которые являются индукторами или ингибиторами глюкуронизации, могут влиять на кажущийся клиренс ламотриджина. Сильные или умеренные индукторы изофермента цитохрома Р450 3А4 (CYP3A4), которые также, как известно, являются индукторами УГТ, могут также усиливать метаболизм ламотриджина. Доказательства того, что ламотриджин вызывает клинически значимую индукцию или ингибирование изоферментов цитохрома Р450, отсутствуют. Ламотриджин может индуцировать собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно, и маловероятно, что он имеет клинически значимые последствия.

Лекарственные препараты, которые, как было продемонстрировано, оказывают клинически значимое влияние на концентрацию ламотриджина, перечислены в таблице 6. Кроме того, в этой таблице перечислены лекарственные препараты, которые, как было показано, оказывают

незначительное влияние на концентрацию ламотриджина или не оказывают его вообще. Обычно не следует ожидать, что совместное применение таких лекарственных препаратов приведет к каким-либо клиническим последствиям. Однако следует уделить внимание пациентам с эпилепсией, особенно чувствительной к колебаниям концентрации ламотриджина.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронизацию ламотриджина

Препараты, увеличивающие концентрацию ламотриджина	Препараты, уменьшающие концентрацию ламотриджина	Препараты, оказывающие незначительное влияние или не оказывающие влияние на концентрацию ламотриджина
Вальпроаты	Атазанавир/ритонавир, карбамазепин, лопинавир/ритонавир, примидон, рифампицин, фенитоин, фенобарбитал, комбинированный препарат этинилэстрадиол/левоноргестрел	Арипипразол, бупропион, габапентин, зонисамид, лакосамид, леветирацетам, препараты лития, окскарбазепин, оланзапин, парацетамол, перампанел, прегабалин, топирамат, фелбамат

Указания по дозированию препарата см. в разделе 4.2.; для женщин, принимающих гормональные контрацептивы, также см. в разделе 4.4.

Взаимодействия с ПЭП

Вальпроевая кислота, которая ингибирует глюкуронизацию ламотриджина, снижает метаболизм ламотриджина и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза.

Определенные ПЭП (такие как фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые индуцируют изоферменты цитохрома Р450, также индуцируют УГТ и, таким образом, ускоряют метаболизм ламотриджина. Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны центральной нервной системы, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином. Эти нежелательные явления обычно проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался в исследовании применения ламотриджина и окскарбазепина у здоровых взрослых добровольцев, но результат снижения доз не изучался. В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев при применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг окскарбазепин не изменял метаболизм ламотриджина, а ламотриджин не изменял метаболизм окскарбазепина.

В исследовании с участием здоровых добровольцев совместное применение фелбамата (1200 мг 2 раза в сут) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сут в течение 10 дней) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

На основании ретроспективного анализа уровня препарата в плазме крови у пациентов, принимавших ламотриджин с габапентином и без него, выявлено, что габапентин не приводит к изменению кажущегося клиренса ламотриджина.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались путем оценки сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебо-контролируемых клинических исследований. Эти данные показывают, что ламотриджин не влияет на фармакокинетику леветирацетама, а леветирацетам не влияет на фармакокинетику ламотриджина.

Совместное применение прегабалина (200 мг 3 раза в сут) не оказывало влияния на равновесные концентрации ламотриджина в плазме крови. Фармакокинетические взаимодействия между ламотриджином и прегабалином отсутствуют.

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

В ходе исследования пациентов с эпилепсией совместное применение зонисамида (200−400 мг/сут) с ламотриджином (150−500 мг/сут) в течение 35 дней не оказывало значительного влияния на фармакокинетику ламотриджина.

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

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

Несмотря на то, что ранее сообщалось об изменении концентрации в плазме крови других ПЭП, контролируемые исследования не показали, что ламотриджин влияет на концентрацию в плазме крови сопутствующих ПЭП. Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из участков связывания с белками.

Взаимодействие с другими психотропными лекарственными средствами

Фармакокинетика лития при приеме безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сут в течение 6 дней) у 20 здоровых добровольцев не менялась при совместном применении ламотриджина в дозе 100 мг/сут.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывал статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина у 12 участников и вызывал только незначительное увеличение AUC (площади под фармакокинетической кривой «концентрация – время») ламотриджина глюкуронида.

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

Многократный прием ламотриджина внутрь (400 мг/сут) не оказывал клинически значимого влияния на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг у 14 здоровых взрослых добровольцев.

При этом отмечалась сонливость:

- у 12 из 14 добровольцев при совместном применении рисперидона в дозе 2 мг и ламотриджина;
- у 1 из 20 добровольцев при приеме только рисперидона;
- ни у одного добровольца при приеме только ламотриджина.

В исследовании с участием 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством I типа, получавших по установленной схеме ламотриджин (не менее 100 мг/сут), дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжали лечение с приемом препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10 % C_{max} и AUC ламотриджина.

В экспериментах по ингибированию *in vitro* было показано, что при совместной инкубации амитриптилин, бупропион, клоназепам, флуоксетин. галоперидол или лоразепам оказывали минимальное влияние на образование основного метаболита ламотриджин-2-N-глюкуронида. Данные по изучению метаболизма буфуралола микросомальными ферментами печени,

выделенными у человека, позволили сделать вывод, что ламотриджин не снижает клиренс препаратов, метаболизирующихся преимущественно изоферментами CYP2D6. Результаты исследований *in vitro* также позволяют предположить, что клозапин, фенелзин, рисперидон, сертралин или тразодон вряд ли могут оказывать влияние на клиренс ламотриджина.

Взаимодействия с гормональными контрацептивами

Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев отмечено, что прием комбинированных пероральных контрацептивов, содержащих 30 мкг этинилэстрадиола и 150 мкг левоноргестрела в одной таблетке, вызывал приблизительно двукратное повышение клиренса ламотриджина (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} ламотриджина в среднем на 52 % и 39 % соответственно. В течение недели, свободной от приема препарата (т.е. при недельном перерыве в приеме контрацептива), наблюдалось постепенное повышение концентрации ламотриджина в сыворотке крови, при этом концентрация ламотриджина, измеренная в конце этой недели перед введением следующей дозы, была в среднем примерно в 2 раза выше, чем в период совместного приема.

Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев показано, что в период равновесных концентраций ламотриджин в дозе 300 мг не влиял на фармакокинетику этинилэстрадиола − компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечалось умеренное повышение клиренса компонента перорального контрацептива − левоноргестрела (после его приема внутрь), что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела в среднем на 19 % и 12 % соответственно. Измерение сывороточного уровня фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило некоторое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение сывороточного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормонального подтверждения овуляции. Влияние умеренного повышения клиренса левоноргестрела и изменения сывороточного уровня ФСГ и ЛГ на овуляционную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/сут) не изучалось и исследования с другими гормональными препаратами не проводились.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

В исследовании с участием 10 мужчин-добровольцев выявлено, что рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции ферментов печени, ответственных за глюкуронизацию. Пациентам, одновременно принимающим рифампицин, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

В исследовании с участием здоровых добровольцев при применении лопинавира и ритонавира наблюдалось снижение примерно на 50 % концентрации ламотриджина в плазме крови, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. Пациентам, одновременно принимающим лопинавир и ритонавир, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронизации.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев прием атазанавира и (или) ритонавира (300 мг/100 мг) приводил к снижению значений AUC и C_{max} ламотриджина в плазме крови (в разовой дозе 100 мг) в среднем на 32 % и 6 % соответственно.

В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев парацетамол в дозе 1 г (4 раза в сутки) снижал AUC и C_{min} ламотриджина в плазме крови в среднем на 20 % и 25 % соответственно.

Результаты исследований *in vitro* по оценке влияния ламотриджина на катионные переносчики органических субстратов показали, что именно ламотриджин, а не его метаболит 2(N)-глюкуронид, является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов в потенциально клинически значимых концентрациях. Эти данные показывают, что ламотриджин является ингибитором катионных переносчиков органических субстратов со значением IC_{50}, равным 53,8 мкМ.

Влияние на лабораторные показатели

Ламотриджин, как сообщалось, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, что может привести к ложноположительным результатам, в частности при выявлении фенциклидина. Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Риск, связанный с ПЭП в целом

Женщинам, способным к деторождению, необходимо проконсультироваться со специалистами.

В случае если женщина планирует беременность, необходимость в лечении ПЭП должна быть пересмотрена. У женщин, которым проводится лечение эпилепсии, следует избегать внезапного прекращения противоэпилептической терапии, так как это может привести к возобновлению припадков, что может иметь серьезные последствия для женщины и будущего ребенка. У потомства матерей, получавших ПЭП, риск врожденных пороков развития увеличивается в 2–3 раза по сравнению с ожидаемой заболеваемостью населения, в целом составляющей около 3 %. Наиболее часто регистрируемыми пороками являются, расщелина верхней губы, пороки сердца и сосудов и дефекты развития нервной трубки. Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском врожденных пороков развития, чем монотерапия, в этой связи, по возможности, следует применять монотерапию.

Риск, связанный с приемом ламотриджина

Ламотриджин оказывает слабое ингибирующее влияние на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому, теоретически, может привести к повышенному риску нарушения развития эмбриона и плода вследствие снижения уровней фолиевой кислоты. Следует рассмотреть возможность приема фолиевой кислоты во время планирования беременности и на ранних стадиях беременности. Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременности около 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в первом триместре беременности. В целом, полученные данные не подтверждают общего увеличения риска возникновения врожденных пороков развития, хотя из ограниченного количества регистров беременности имеются сообщения об увеличении риска развития пороков ротовой полости. Завершенное исследование по типу случай-контроль не выявило увеличения риска развития пороков ротовой полости по сравнению с другими серьезными пороками развития, возникающими после применения ламотриджина.

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

Так же, как и другие препараты, ламотриджин должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая польза превышает потенциальный риск.

Физиологические изменения при беременности могут оказывать влияние на концентрацию ламотриджина и (или) его терапевтический эффект. Имеются сообщения о снижении концентрации ламотриджина в плазме крови во время беременности с возможным риском потери контроля припадков. После родов концентрации ламотриджина могут быстро увеличиваться с риском развития нежелательных реакций, зависящих от дозы. Поэтому следует проводить контроль концентраций ламотриджина в сыворотке крови до беременности, во время беременности, а также сразу после родов, и в дальнейшем. При необходимости следует проводить подбор дозы для поддержания концентрации ламотриджина в сыворотке крови 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.

Лактация

Ламотриджин в различной степени проникает в грудное молоко, общая концентрация ламотриджина у детей, находящихся на грудном вскармливании, может достигать примерно 50 % от концентрации ламотриджина, зарегистрированной у матери. Таким образом, у некоторых детей, находящихся на грудном вскармливании, сывороточные концентрации ламотриджина могут достигать уровней, при которых проявляются фармакологические эффекты.

Необходимо соотносить потенциальную пользу от кормления ребенка грудью и потенциальный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая препарат Ламолеп, решает кормить ребенка грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

Фертильность

Исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотриджина не выявили нарушения фертильности. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.

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

Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную зрительно-моторную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о нежелательных реакциях ламотриджина неврологического характера, таких как головокружение и диплопия. Поэтому прежде, чем сесть за руль автомобиля или управлять механизмами, пациенты должны оценить влияние ламотриджина на свое состояние.

Так как эффект всех противоэпилептических средств характеризуется индивидуальной вариабельностью, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности водить автомобиль.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Нежелательные реакции, выявленные в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией или биполярным аффективным расстройством, были разделены на группы, характерные для отдельных показаний к применению ламотриджина. Дополнительные нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению, включены в подраздел «Пострегистрационное наблюдение». При рассмотрении общего профиля безопасности ламотриджина следует ознакомиться с

информацией, содержащейся во всех трех подразделах.

Резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости.

Частота встречаемости определяется следующим образом: очень часто (≥ 1/10), часто (≥ 1/100, но < 1/10), нечасто (≥ 1/1000, но < 1/100), редко (≥ 1/10 000, но < 1/1000), очень редко (< 1/10 000) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата и пострегистрационного наблюдения.

Эпилепсия

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и при оценке общего профиля безопасности ламотриджина и должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством и в период пострегистрационного применения препарата.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

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

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

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: DRESS-синдром или синдром гиперчувствительности** (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отек лица, нарушения со стороны крови, функции печени и почек).

**Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках этого синдрома, который протекает с различной степенью клинической тяжести и может в редких случаях приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут присутствовать даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии таких признаков и симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин следует отменить.

Психические нарушения

Часто: агрессивность, раздражительность.

Очень редко: тики (двигательные и (или) голосовые тики), галлюцинации, спутанность сознания.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: сонливость, бессонница, головокружение, тремор.

Нечасто: атаксия.

Редко: нистагм.

Нарушения со стороны органа зрения

Нечасто: диплопия, нечеткость зрения.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Часто: тошнота, рвота, диарея.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

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

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

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона.

Очень редко: токсический эпидермальный некролиз.

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

Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелой, потенциально опасной для жизни кожной сыпи, включая синдром Стивенса – Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых пациентов оставались необратимые рубцы, и в редких случаях были зарегистрированы летальные исходы, связанные с приемом препарата.

Общий риск появления сыпи тесно связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой схемы повышения дозы во время терапии ламотриджином;
- сопутствующим применением вальпроата.

Также были получены сообщения о развитии сыпи в рамках лекарственной реакции с эозинофилией и системными проявлениями (DRESS-синдром), также известной как синдром гиперчувствительности. Это состояние связано с различными системными проявлениями (*см. «Нарушения со стороны иммунной системы»***).

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Очень редко: волчаночноподобный синдром.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: утомляемость.

Биполярное аффективное расстройство

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с биполярным аффективным расстройством и при оценке общего профиля безопасности ламотриджина должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и в ходе пострегистрационного наблюдения.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: ажитация, сонливость, головокружение.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: кожная сыпь.

Редко: мультиформная эритема, синдром Стивенса – Джонсона.

При оценке всех исследований (контролируемых и неконтролируемых) по применению ламотриджина у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 12 % пациентов, получавших ламотриджин, тогда как в контролируемых клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством кожная сыпь возникала у 8 % пациентов, получавших ламотриджин, и у 6 % пациентов, получавших плацебо.

Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани

Часто: артралгия.

Общие нарушения и реакции в месте введения

Часто: боль, боль в спине.

Пострегистрационное наблюдение

Данный раздел включает в себя нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения по обоим показаниям к применению. При оценке общего профиля безопасности ламотриджина данные нежелательные реакции должны рассматриваться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией и биполярным аффективным расстройством.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень редко: гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз.

Частота неизвестна: псевдолимфома.

Нарушения со стороны иммунной системы

Очень редко: гипогаммаглобулинемия.

Психические нарушения

Очень редко: ночные кошмары.

Нарушения со стороны нервной системы

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

Часто: нистагм, тремор, бессонница.

Редко: асептический менингит.

Очень редко: ажитация, неустойчивость походки, двигательные расстройства, ухудшение симптомов болезни Паркинсона, экстрапирамидные расстройства, хореоатетоз.

Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с изначально присутствовавшей болезнью Паркинсона, и единичные сообщения о развитии экстрапирамидных симптомов и хореоатетоза у пациентов без данного заболевания.

Нарушения со стороны органа зрения

Очень часто: диплопия, нечеткое зрение.

Редко: конъюнктивит.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: тошнота, рвота.

Часто: диарея.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Нечасто: реакции фоточувствительности.

Редко: алопеция.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Очень редко: тубулоинтерстициальный нефрит*.

* может возникнуть при увеите.

Только при эпилепсии

Нарушения со стороны нервной системы

Очень редко: повышение частоты судорожных припадков.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 800 550-99-03
Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru
Интернет-сайт: https://www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

При приеме доз, превышающих в 10–20 раз максимальные терапевтические, были зарегистрированы случаи с летальным исходом. Передозировка проявлялась симптомами, включавшими нистагм, атаксию, нарушения сознания, эпилептический припадок и кому. При передозировке у пациентов также наблюдается расширение интервала QRS (удлинение времени внутрижелудочковой проводимости).

Лечение

Рекомендована госпитализация и проведение поддерживающей терапии в соответствии с клинической картиной. При неэффективности натрия бикарбоната для лечения кардиотоксичности можно применить внутривенное введение липидов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоэпилептические средства, другие противоэпилептические средства.

Код АТХ: N03AX09.

Механизм действия

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, при этом действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и характеризуется эффектом самопотенциирования. В культуре нейронов ламотриджин вызывает потенциалзависимую блокаду непрерывно повторяющейся импульсации и подавляет патологическое высвобождение глутаминовой кислоты (нейромедиатор, играющий ключевую роль в развитии эпилептических припадков), а также ингибирует деполяризацию, вызванную глутаматом.

Фармакодинамические эффекты

Результаты исследований *in vitro* показали, что ламотриджин обладает противоаритмической активностью класса IB при применении в терапевтически значимых концентрациях. Данный препарат ингибирует быстрые потенциалзависимые натриевые каналы в миокарде человека, что согласуется с действием других противоаритмических средств класса IB.

При детальном изучении интервала QT у здоровых добровольцев ламотриджин, применяемый в терапевтических дозах, не замедлял желудочковую проводимость (не расширял комплекс QRS). Тем не менее, у пациентов с клинически значимыми структурными или функциональными заболеваниями сердца ламотриджин потенциально может замедлить желудочковую проводимость (расширить комплекс QRS) и вызвать проаритмию.

В исследованиях, разработанных для оценки влияния препаратов на центральную нервную систему, результаты, полученные при применении ламотриджина в дозе 240 мг у здоровых добровольцев, не отличались от таковых, полученных при применении плацебо, в то время как после приема фенитоина в дозе 1000 мг и диазепама в дозе 10 мг по отдельности наблюдалось нарушение точной зрительно-моторной координации и движения глаз, нарушение равновесия тела и проявление субъективного седативного действия.

В другом исследовании карбамазепин, принимаемый однократно внутрь в дозе 600 мг, значительно нарушал точную зрительно-моторную координацию и движения глаз с одновременным нарушением равновесия тела и повышением частоты сердечных сокращений, в то время как результаты, полученные при применении ламотриджина в дозах 150 мг и 300 мг, не отличались от таковых при применении плацебо.

Клиническая эффективность и безопасность (биполярное аффективное расстройство)

Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух базовых клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных данных было установлено, что продолжительность ремиссии, определявшаяся как время до возникновения первого эпизода депрессии и до первого эпизода мании / гипомании / смешанного эпизода мании и гипомании после стабилизации, дольше в группе ламотриджина по сравнению с плацебо. Продолжительность ремиссии более выражена для депрессии.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме крови достигается приблизительно через 2,5 ч после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной.

Распределение

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

Биотрансформация

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в незначительной степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противоэпилептических препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома Р450, возможно взаимодействие.

Элиминация

У здоровых взрослых лиц средний равновесный клиренс ламотриджина составляет в среднем 39 ± 14 мл/мин. Ламотриджин метаболизируется до глюкуронидов, которые выводятся почками. Менее 10 % препарата выводится почками в неизмененном виде, около 2 % − кишечником. Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых составляет в среднем от 24 до 35 ч. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают одновременно принимаемые лекарственные препараты. Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 ч при одновременном применении с препаратами, индуцирующими глюкуронизацию, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается, в среднем, до 70 ч при одновременном применении с вальпроатом.

Линейность

Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Наблюдаются значительные межиндивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента.

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

У пациентов пожилого возраста клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа, включающего как молодых, так и пожилых пациентов с эпилепсией, участвовавших в одних и тех же исследованиях, показали, что клиренс ламотриджина не изменился в клинически значимой степени. После однократного применения ламотриджина кажущийся клиренс снизился на 12 % с 35 мл/мин в возрасте 20 лет и до 31 мл/мин в возрасте 70 лет. Снижение величины клиренса ламотриджина после 48 недель лечения составляло 10 %, с 41 до 37 мл/мин, между группами молодых и пожилых пациентов. Кроме того, фармакокинетику ламотриджина изучали у 12 здоровых пожилых добровольцев после однократного приема ламотриджина в форме немедленного высвобождения в дозе 150 мг. Средний клиренс у пожилых лиц (0,39 мл/мин/кг) находился в диапазоне средних значений клиренса (от 0,31 до 0,65 мл/мин/кг), полученных в 9 исследованиях с участием взрослых лиц не пожилого возраста после однократного применения препарата в дозах от 30 до 450 мг.

Почечная недостаточность

Каждый из двенадцати добровольцев с хронической почечной недостаточностью и других шести пациентов, находящихся на гемодиализе, принимал однократную дозу ламотриджина, равную 100 мг. Среднее значение кажущегося клиренса составляло 0,42 мл/мин/кг (хроническая почечная недостаточность), 0,33 мл/мин/кг (между сеансами гемодиализа) и 1,57 мл/мин/кг (во время гемодиализа) по сравнению с 0,58 мл/мин/кг у здоровых добровольцев. Средний период полувыведения из плазмы крови составлял 42,9 часов (хроническая почечная недостаточность), 57,4 часа (между сеансами гемодиализа) и 13,0 часов (во время гемодиализа) по сравнению с 26,2 часами у здоровых добровольцев. В среднем около 20 % (диапазон от 5,6 до 35,1) количества ламотриджина, находящегося в организме, было выведено на протяжении 4-часового сеанса гемодиализа. Для данной группы пациентов начальная доза ламотриджина рассчитывается в соответствии со схемой назначения противоэпилептического препарата; сниженные поддерживающие дозы могут быть эффективными у пациентов со значительным нарушением функции почек.

Печеночная недостаточность

Было проведено фармакокинетическое исследование с однократным применением ламотриджина в форме немедленного высвобождения с участием 24 пациентов с различной степенью нарушения функции печени и 12 здоровых добровольцев в качестве контрольной группы. Медиана кажущегося клиренса ламотриджина составляла 0,31, 0,24 и 0,10 мл/мин/кг у пациентов с нарушением функции печени стадий А, В и С (по классификации Чайлд – Пью) соответственно, по сравнению с 0,34 мл/мин/кг у здоровых лиц из группы контроля. Начальные, на этапе повышения и поддерживающие дозы обычно необходимо снизить приблизительно на 50 % у пациентов с умеренным (стадия В по классификации Чайлд – Пью) и на 75 % у пациентов с тяжелым (стадия С по классификации Чайлд – Пью) нарушением функции печени. Дозы на этапе повышения и поддерживающие дозы следует корректировать в соответствии с клиническим ответом.

Дети

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

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Повидон К-30

Карбоксиметилкрахмал натрия, тип А

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая (целлюлоза микрокристаллическая PH 101, целлюлоза микрокристаллическая PH 102)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 10 таблеток в блистере из ПВХ/ПВДХ-пленки и фольги алюминиевой печатной лакированной. По 3 блистера с листком-вкладышем в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Нет особых требований.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ОАО «Гедеон Рихтер»
1103 Будапешт, ул. Дёмрёи, 19-21
Телефон: +36-1-431-4000
Электронная почта: drugsafety@richter.hu

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
Представительство ОАО «Гедеон Рихтер» (Венгрия) г. Москва
Адрес: 119049, г. Москва, 4-й Добрынинский пер., дом 8
Телефон: +7 495 987-15-55, +7 800 5555-980
Электронная почта: drugsafety@g-richter.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(000530)-(РГ-RU)

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Ламолеп доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа https://eec.eaeunion.org. (https://lk.regmed.ru/Registe/EAEU_SmPC).