

**ИНСТРУКЦИЯ**  
**по медицинскому применению лекарственного препарата**  
**ЛАМОТРИДЖИН**

**Регистрационный номер:** ЛП-004076

**Торговое наименование:** Ламотриджин

**Международное непатентованное наименование:** Ламотриджин

**Лекарственная форма:** таблетки

**Состав на 1 таблетку 25 мг:**

*Действующее вещество:* ламотриджин – 25,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 41,95 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 19,00 мг; повидон-K25 – 4,75 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 2,85 мг; магния стеарат – 0,95 мг; кремния диоксид коллоидный – 0,50 мг.

**Состав на 1 таблетку 50 мг:**

*Действующее вещество:* ламотриджин – 50,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 83,90 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 38,00 мг; повидон-K25 – 9,50 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 5,70 мг; магния стеарат – 1,90 мг; кремния диоксид коллоидный – 1,00 мг.

**Состав на 1 таблетку 100 мг:**

*Действующее вещество:* ламотриджин – 100,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 167,80 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 76,00 мг; повидон-K25 – 19,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 11,40 мг; магния стеарат – 3,80 мг; кремния диоксид коллоидный – 2,00 мг.

**Состав на 1 таблетку 200 мг:**

*Действующее вещество:* ламотриджин – 200,00 мг.

*Вспомогательные вещества:* лактозы моногидрат (сахар молочный) – 335,60 мг; целлюлоза микрокристаллическая – 152,00 мг; повидон-K25 – 38,00 мг; карбоксиметилкрахмал натрия – 22,80 мг; магния стеарат – 7,60 мг; кремния диоксид коллоидный – 4,00 мг.

**Описание:** круглые плоскоцилиндрические таблетки белого или белого с желтоватым оттенком цвета с риской с одной стороны и фасками с двух сторон.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоэпилептическое средство.

**Код АТХ:** N03AX09

## **Фармакологические свойства**

### ***Фармакодинамика***

#### *Механизм действия*

Результаты фармакологических исследований свидетельствуют о том, что ламотриджин является блокатором потенциалзависимых натриевых каналов, причем действие самого препарата зависит от величины электрического заряда и имеет эффект самопотенцирования. Он подавляет непрерывно повторяющуюся импульсацию нейронов и ингибирует высвобождение глутамата (нейромедиатор, играющий ключевую роль в развитии эпилептических припадков). Предполагается, что эти эффекты вносят вклад в противосудорожную активность ламотриджина. В то же время, механизмы, с помощью которых ламотриджин оказывает терапевтическое воздействие при биполярном аффективном расстройстве, не установлены, однако взаимодействие с потенциалзависимыми натриевыми каналами, вероятно, является важным.

### ***Фармакокинетика***

#### *Всасывание*

Ламотриджин быстро и полностью всасывается из кишечника, практически не подвергаясь пресистемному метаболизму первого прохождения. Максимальная концентрация в плазме достигается приблизительно через 2,5 часа после перорального приема препарата. Время достижения максимальной концентрации незначительно увеличивается после приема пищи, но степень абсорбции остается неизменной. Фармакокинетика имеет линейный характер при приеме однократной дозы до 450 мг (наибольшая исследованная доза). Наблюдаются значительные индивидуальные колебания максимальной концентрации в равновесном состоянии, однако, с редкими колебаниями у каждого отдельного пациента.

#### *Распределение*

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

## *Метаболизм*

В метаболизме ламотриджина принимает участие фермент уридиндифосфатглюкуронилтрансфераза (УДФ-глюкуронилтрансфераза). Ламотриджин в небольшой степени повышает свой собственный метаболизм в зависимости от дозы. Однако нет никаких данных, подтверждающих, что ламотриджин влияет на фармакокинетику других противосудорожных препаратов и что между ламотриджином и другими препаратами, метаболизирующимися системой цитохрома P450, возможно взаимодействие.

## *Выведение*

У здоровых взрослых клиренс ламотриджина в состоянии равновесных концентраций составляет в среднем  $39 \pm 14$  мл/мин. Ламотриджин метаболизируется с образованием глюкуронидов, которые выводятся почками.

Менее 10% препарата выводится через почки в неизменном виде, около 2% через кишечник.

Клиренс и период полувыведения не зависят от дозы. Период полувыведения у здоровых взрослых людей составляет в среднем от 24 до 35 часов. У пациентов с синдромом Жильбера наблюдалось снижение клиренса препарата на 32 % по сравнению с контрольной группой, что, однако, не выходило за границы нормальных значений для общей популяции. На период полувыведения ламотриджина большое влияние оказывают одновременно принимаемые лекарственные препараты.

Средний период полувыведения снижается приблизительно до 14 часов при одновременном применении с препаратами-индукторами глюкуронирования, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается, в среднем, до 70 часов при одновременном применении с вальпроатами.

## **Особые группы пациентов**

### *Дети*

У детей клиренс ламотриджина при расчете на массу тела выше, чем у взрослых; он наиболее высок у детей до 5 лет. У детей период полувыведения ламотриджина обычно короче, чем у взрослых. Его среднее значение приблизительно равняется 7 часам при одновременном применении с препаратами, индуцирующими глюкуронирование, такими как карбамазепин и фенитоин, и повышается в среднем до 45 — 50 часов при одновременном применении с вальпроатами.

### *Пациенты пожилого возраста*

Клинически значимые различия в клиренсе ламотриджина у пациентов пожилого возраста в сравнении с молодыми пациентами не обнаружены.

### *Пациенты с нарушением функции почек*

При нарушении функции почек начальная доза ламотриджина рассчитывается в соответствии со стандартной схемой назначения противоэпилептического препарата. Снижение дозы может потребоваться только при значительном снижении функции почек.

### *Пациенты с нарушением функции печени*

Начальная, возрастающая и поддерживающая дозы должны быть уменьшены приблизительно на 50% у пациентов с умеренной степенью печеночной недостаточности (класс В по классификации Чайлд-Пью) и на 75% у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью (класс С по классификации Чайлд-Пью). Увеличение дозы и поддерживающая доза должны корректироваться в зависимости от клинического эффекта.

### *Клиническая эффективность у пациентов с биполярным аффективным расстройством*

Эффективность в предотвращении расстройств настроения у пациентов с биполярными расстройствами была продемонстрирована в двух фундаментальных клинических исследованиях. В результате комбинированного анализа полученных результатов 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.

## **Показания к применению**

### ***Эпилепсия***

#### *Дети от 3 до 12 лет*

Эпилепсия (парциальные и генерализованные припадки, включая тонико-клонические судороги, 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 ламотриджина продолжен в монотерапии.

Монотерапия типичных абсансов.

*Взрослые и дети (старше 12 лет)*

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

### ***Биполярное аффективное расстройство***

*Взрослые (18 лет и старше)*

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

Не показан для лечения острого маниакального или депрессивного эпизода.

### **Противопоказания**

Повышенная чувствительность к ламотридину или любому другому компоненту препарата;

дети до 3 лет;

дефицит лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция.

### **С осторожностью**

Нарушения функции печени и почек.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания, влияние на фертильность**

#### ***Фертильность***

Исследования по изучению репродуктивной функции животных при применении ламотридина не выявили нарушения фертильности.

Исследования по влиянию ламотридина на фертильность человека не проводились.

#### ***Беременность***

*Риск, связанный с ПЭП в целом.*

Женщинам, способным к деторождению, необходимо получить рекомендацию специалистов.

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 заячья губа, пороки развития сердечно-сосудистой системы и дефекты развития нервной трубки. Множественная терапия ПЭП связана с более высоким риском возникновения врожденных пороков развития, чем монотерапия, в этой связи по возможности, следует применять монотерапию.

*Риск, связанный с приемом ламотриджина.*

Ламотриджин оказывает легкое 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.

Данные пострегистрационного наблюдения из нескольких проспективных регистров беременности позволили задокументировать исходы беременности примерно около 8700 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение первого триместра 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, завершённое исследование по типу случай-контроль не выявило увеличение 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.

Также, как и другие препараты, ламотриджин должен назначаться во время беременности только в том случае, если ожидаемая терапевтическая 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 крови во время беременности. Назначение ламотриджина беременным должно быть обеспечено соответствующей состоянию тактикой ведения пациентов.

*Период грудного вскармливания*

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 грудным молоком и возможный риск развития нежелательных реакций у ребенка. Если женщина, принимающая ламотриджин, решает кормить грудью, то у ребенка необходимо мониторировать появление каких-либо нежелательных реакций.

### **Способ применения и дозы**

Внутрь.

Таблетки следует глотать целиком, не разжевывать, не разламывать. Если рассчитанная доза ламотриджина (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*

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

Терапию ламотриджином 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.

### **Эпилепсия**

#### *Монотерапия эпилепсии*

##### *Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)*

Начальная доза ламотриджина 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 следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50 - 100 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная

поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема. Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта требуется доза ламотриджина 500 мг/сутки.

#### *Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)*

Начальная доза ламотриджина при монотерапии пациентов с типичными абсансами составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель с последующим повышением дозы до 0,6 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 0,6 мг/кг каждые 1 - 2 недели до тех пор, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Данное обстоятельство позволяет относительно точно дозировать препарат у детей с массой тела 40 кг и более. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема, хотя некоторым пациентам с типичными абсансами для достижения желаемого терапевтического эффекта требуются более высокие дозы.

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и рекомендованный режим наращивания дозы.

#### *В составе комбинированной терапии эпилепсии*

##### *Взрослые и дети старше 12 лет (Таблица 1)*

У пациентов, которые уже получают вальпроевую кислоту в сочетании с другими ПЭП или без них начальная доза ламотриджина 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/сутки каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза для достижения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

У пациентов, которые получают сопутствующую терапию ПЭП или другие препараты, которые индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании или без других ПЭП (за исключением вальпроатов), начальная доза ламотриджина составляет 50 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем 100 мг/сутки в 2 приема в течение 2 недель.

Затем дозу следует увеличивать максимально на 100 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет 200-400 мг/сут в 2 приема.

Некоторым пациентам для достижения желаемого терапевтического эффекта может потребоваться доза 700 мг/сутки.



У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, в дальнейшем - 50 мг 1 раз в сутки в течение следующих 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 50 - 100 мг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза составляет от 100 - 200 мг в сутки в 1 или 2 приема.

**Таблица 1. Рекомендуемый режим дозирования ламотриджина при лечении эпилепсии у взрослых и детей старше 12 лет**

| Режим назначения                                                                                     |                                                                                                                                               | Неделя 1-2                                | Неделя 3-4               | Поддерживающая суточная доза                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Монотерапия                                                                                          |                                                                                                                                               | 25 мг (1 раз в сутки)                     | 50 мг (1 раз в сутки)    | 100-200 мг (в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 50-100 мг каждые 1-2 недели |
| Комбинированная терапия ламотриджином и вальпроатами 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). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 25-50 мг каждые 1-2 недели  |
| Комбинированная терапия без вальпроатов.                                                             | Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом, примидоном или другими индукторами глюкуронизации ламотриджина | 50 мг (1 раз в сутки)                     | 100 мг/сут. (в 2 приема) | 200-400 мг (в 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта дозы могут быть увеличены на 100 мг каждые 1 - 2 недели        |

|                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                       |                       |                       |                                                                                                                                               |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                          | 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 (1 раз в сутки в 1 или 2 приема). Для достижения терапевтического эффекта доза может быть увеличена на 50-100 мг каждые 1-2 недели |
| У пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетические взаимодействия которых с ламотриджином в настоящее время неизвестны, должен использоваться режим дозирования, рекомендованный для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами. |                                                                                                                                       |                       |                       |                                                                                                                                               |

Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу ламотриджина и рекомендованный режим повышения дозы.

#### *Дети в возрасте от 3 до 12 лет (Таблица 2)*

У детей, принимающих вальпроаты в сочетании с другими ПЭП или без них, начальная доза ламотриджина составляет 0,15 мг/кг/сутки в 1 прием в течение 2 недель, в дальнейшем 0,3 мг/кг/сутки в 1 прием в течение 2 недель. Затем доза должна быть увеличена максимально на 0,3 мг/кг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза при этом составляет 1 - 5 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная суточная доза составляет 200 мг/сутки.

У детей, которые получают ПЭП или другие препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, в сочетании с другими ПЭП или без них (за исключением вальпроатов), начальная доза ламотриджина составляет 0,6 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем — 1,2 мг/кг/сутки в 2 приема в течение 2 недель. Затем дозу следует увеличивать максимально на 1,2 мг/кг каждые 1 - 2 недели, пока не будет достигнут оптимальный терапевтический эффект. Обычная поддерживающая доза, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет 5 - 15 мг/кг/сутки в 2 приема. Максимальная доза составляет 400 мг/сутки.

У пациентов, принимающих другие препараты, которые существенно не ингибируют и не индуцируют глюкуронизацию ламотриджина, начальная доза ламотриджина составляет 0,3 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема в течение 2 недель, в дальнейшем 0,6 мг/кг/сутки 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, при которой достигается оптимальный терапевтический эффект, составляет от 1 до 10 мг/кг/сутки в 1 или 2 приема. Максимальная доза составляет 200 мг/сутки.

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

Чтобы быть уверенным в том, что поддерживается терапевтическая доза, необходимо контролировать массу тела ребенка и корректировать дозу препарата при ее изменении. Из-за риска развития сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и режим дальнейшего повышения дозы.

**Таблица 2. Рекомендуемый режим дозирования ламотриджина при лечении эпилепсии у детей в возрасте от 3 до 12 лет**

| Режим назначения                                                                       |                                                                                                                   | Неделя 1-2                      | Неделя 3-4                      | Поддерживающая доза                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Монотерапия типичных абсансов                                                          |                                                                                                                   | 0,3 мг/кг<br>(в 1 или 2 приема) | 0,6 мг/кг<br>(в 1 или 2 приема) | Повышение дозы на 0,6 мг/кг каждые 1 - 2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-10 мг/кг (назначаемой 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<br>(1 раз в сутки)   | 0,3 мг/кг<br>(1 раз в сутки)    | Повышение дозы на 0,3 мг/кг каждые 1 - 2 недели до достижения поддерживающей дозы 1-5 мг/кг/сутки (назначаемой в 1 или 2 приема) до максимальной дозы 200 мг/сут. |
| Комбинированная терапия без вальпроатов                                                | Этот режим должен использоваться с фенитоином, карбамазепином, фенobarбиталом, примидоном или другими индукторами | 0,6 мг/кг<br>(в 2 приема)       | 1,2 мг/кг<br>(в 2 приема)       | Повышение дозы на 1,2 мг/кг каждые 1 - 2 недели до достижения поддерживающей дозы 5 - 15 мг/кг/сут                                                                |

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                         |                                    |                                    |                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | глюкуронизации<br>ламотриджина                                                                                                          |                                    |                                    | (назначаемой в 1<br>или 2 приема) до<br>максимальной<br>дозы 400 мг/сут.                                                                                                           |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Этот режим должен<br>использоваться с<br>препаратами,<br>которые не<br>ингибируют и не<br>индуцируют<br>глюкуронизацию<br>ламотриджина. | 0,3 мг/кг<br>(в 1 или 2<br>приема) | 0 6 мг/кг<br>(в 1 или 2<br>приема) | Повышение дозы<br>на 0,6 мг/кг<br>каждые 1 - 2<br>недели до<br>достижения<br>поддерживающей<br>дозы 1-10<br>мг/кг/сут (в 1 или<br>2 приема) до<br>максимальной<br>дозы 200 мг/сут. |
| <p>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.</p> <p>Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, составляет 1-2 мг, то можно назначить ламотриджин в дозе 2 мг через день в течение первых двух недель. Если рассчитанная суточная доза у пациентов, принимающих вальпроаты, составляет менее 1 мг, ламотриджин назначать не следует.</p> |                                                                                                                                         |                                    |                                    |                                                                                                                                                                                    |

### *Дети младше 3 лет*

Применение ламотриджина 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 ламотриджина в качестве дополнительной терапии парциальных судорог у детей в возрасте от 1 месяца до 2 лет не установлены.

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

### *Общие рекомендации по дозированию ламотриджина при лечении эпилепсии*

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

## **Биполярное аффективное расстройство**

### *Взрослые в возрасте 18 лет и старше*

Из-за риска появления сыпи не следует превышать начальную дозу препарата и последующий режим повышения доз.

Необходимо следовать переходному режиму дозирования, который включает в себя повышение в течение 6 недель дозы ламотриджина 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 ламотриджина для достижения поддерживающей суточной стабилизирующей дозы для взрослых (старше 18 лет) при биполярном аффективном расстройстве**

| Режим дозирования                                                                                                                                                                                                                                                               | Недели 1-2                 | Недели 3-4                   | Неделя 5                          | Целевая стабилизирующая доза (неделя 6) **                                                                               |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| а) Комбинированная терапия с ингибиторами глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатами.                                                                                                                                                                                  | 12,5 мг (25 мг через день) | 25 мг (1 раз в сутки)        | 50 мг (в 1 или 2 приема в сутки)  | 100 мг (в 1 или 2 приема в сутки), максимальная 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/сут. 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 (1 или 2 раза 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 изменяется в зависимости от клинического эффекта.

*а) Комбинированная терапия ингибиторами глюкуронизации ламотриджина (например, вальпроатами)*

Начальная доза ламотриджина у пациентов, дополнительно принимающих препараты, ингибирующие глюкуронизацию, таких 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 неделе. Обычная целевая доза для получения оптимального терапевтического эффекта составляет 100 мг/сутки (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, фенobarбиталом, примидоном и другими индукторами глюкуронизации ламотриджина.*

Начальная доза ламотриджина у таких пациентов, одновременно принимающих препараты, индуцирующие глюкуронизацию ламотриджина, и не принимающих ингибиторы, такие как 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 ламотриджина составляет 25 мг 1 раз в сутки в течение 2 недель, затем 50 мг/сут (в 1 или 2 приема) в течение 2 недель. На 5 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 мг 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 ламотриджина для лечения биполярного аффективного расстройства после отмены сопутствующих психотропных препаратов или ПЭП**

| Режим дозирования                                                                                                                                                                                                                                                           | Неделя 1                                                                                                                                           | Неделя 2                             | Неделя 3 и далее* |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|
| а) После отмены ингибиторов глюкуронизации ламотриджина, например, вальпроатов                                                                                                                                                                                              | Удвоить стабилизирующую дозу, не превышая 100 мг/нед.<br>То есть целевая стабилизирующая доза 100 мг/сут увеличивается на 1-й неделе до 200 мг/сут | Сохранить дозу 200 мг/сут в 2 приема |                   |
| 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                               | 400 мг                                                                                                                                             | 300 мг                               | 200 мг            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                             | 300 мг                                                                                                                                             | 225 мг                               | 150 мг            |
|                                                                                                                                                                                                                                                                             | 200 мг                                                                                                                                             | 150 мг                               | 100 мг            |
| в) После отмены других психотропных препаратов или ПЭП у пациентов, не принимающих индукторы или ингибиторы глюкуронизации ламотриджина                                                                                                                                     | Поддерживать целевую дозу, достигнутую в процессе режима повышения (200 мг/сут в 2 приема; диапазон доз от 100 мг до 400 мг)                       |                                      |                   |
| Примечание: у пациентов, принимающих ПЭП, фармакокинетическое взаимодействие которых с ламотриджином в настоящее время неизвестно, рекомендуется поддерживать текущую дозу ламотриджина и подбор дозы ламотриджина необходимо проводить, основываясь на клиническом ответе. |                                                                                                                                                    |                                      |                   |

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

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

Сразу после отмены вальпроатов, целевую стабилизирующую дозу ламотриджина 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, фенobarбитала, примидона или других индукторов глюкуронизации ламотриджина*

Дозу ламотриджина 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*

Во время отмены сопутствующих препаратов должна быть сохранена целевая доза ламотриджина, достигнутая в процессе режима повышения.

***Коррекция суточной дозы ламотриджина у пациентов с биполярным аффективным расстройством после добавления других препаратов***

Отсутствует клинический опыт в коррекции суточных доз ламотриджина после добавления других препаратов. Однако на основании исследований по взаимодействию препаратов можно дать следующие рекомендации (Таблица 5).

**Таблица 5. Коррекция суточных доз ламотриджина у 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, 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 | 200 мг                                                                                                            | 200 мг | 300 мг | 400 мг |
|                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | 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 (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 как для применения ламотриджина в комбинации с вальпроатами.                                        |                                                                                                                   |        |        |        |

### *Отмена терапии ламотриджином 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 ламотриджин сразу, без постепенного снижения его дозы.

### *Дети и подростки младше 18 лет*

Ламотриджин 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 не могут быть даны.

***Общие рекомендации по дозированию ламотриджина у особых категорий пациентов:***

***Женщины, принимающие гормональные контрацептивы***

*а) Применение ламотриджина пациентам, уже получающим гормональные контрацептивы:* пероральные гормональные контрацептивы повышают клиренс ламотриджина в два раза. После титрования дозы могут потребоваться более высокие поддерживающие дозы ламотриджина. Также необходимо учитывать, что в период недельного перерыва в приеме гормональных контрацептивов, концентрация ламотриджина может повышаться. Поэтому следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других негормональных методов контрацепции. Помимо этого, режим должен соответствовать рекомендуемым указаниям в зависимости от того, добавляется ли ламотриджин к вальпроатам (ингибиторам глюкуронизации ламотриджина) или индукторам глюкуронизации ламотриджина: или ламотриджин применяется в отсутствие вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. Таблицу 1 для эпилепсии и Таблицу 3 для биполярного аффективного расстройства).

*б) Применение гормональных контрацептивов пациентам, уже получающим поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающим 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 эти цифры, если клиническое состояние пациента не требует дальнейшего повышения дозы ламотриджина. У женщин, принимающих гормональные контрацептивы, которые включают одну неделю неактивного лечения, контроль уровня сывороточного ламотриджина должен проводиться в течение 3 недели активного лечения, т.е. в дни с 15 по 21 менструального цикла. Следует рассмотреть возможность использования контрацептивов непрерывного применения или других негормональных методов контрацепции.

*в) Прекращение приема гормональных контрацептивов пациентами, уже получающими поддерживающие дозы ламотриджина и не получающими индукторы глюкуронирования ламотриджина:* в большинстве случаев требуется снижение дозы ламотриджина, но не более, чем на 50%. Рекомендуется постепенное снижение суточной дозы ламотриджина 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 в комбинации с ритонавиром*

Несмотря на тот факт, что при совместном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром концентрация ламотриджина в плазме снижалась, коррекция режима дозирования ламотриджина при одновременном применении с атазанавиром в комбинации с ритонавиром не требуется. Повышение дозы ламотриджина должно проводиться на основании рекомендаций, исходя из того, добавляется ли ламотриджин к терапии вальпроатами (ингибиторами глюкуронизации ламотриджина) либо к терапии индукторами глюкуронизации ламотриджина, либо ламотриджин применяется в отсутствии вальпроатов или индукторов глюкуронизации ламотриджина.

У пациентов, уже принимающих поддерживающие дозы ламотриджина и не принимающих индукторы глюкуронизации ламотриджина, при применении атазанавира в комбинации с ритонавиром дозу ламотриджина, возможно, будет необходимо повысить, а при отмене атазанавира в комбинации с ритонавиром - снизить.

#### *Пациенты пожилого возраста (старше 65 лет)*

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

#### *Нарушение функции печени*

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

#### *Нарушение функции почек*

Пациентам с почечной недостаточностью ламотриджин следует применять с осторожностью. У пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности начальные дозы ламотриджина следует рассчитывать в соответствии с режимом дозирования для пациентов, принимающих ПЭП. У пациентов со значительным снижением функции почек может быть рекомендовано снижение поддерживающих доз.

### **Побочное действие**

Доступная информация о нежелательных реакциях разделена на 2 раздела: нежелательные реакции у пациентов с эпилепсией и нежелательные реакции у пациентов с биполярным

аффективным расстройством. Однако при рассмотрении профиля безопасности ламотриджина в целом необходимо принимать во внимание сведения обоих разделов.

Нежелательные реакции, выявленные в ходе пострегистрационного наблюдения, включены в подраздел «Эпилепсия».

Нежелательные реакции, представленные ниже, представлены в соответствии с частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* ( $\geq 1/10$ ), *часто* ( $\geq 1/100$  и  $< 1/10$ ), *нечасто* ( $\geq 1/1\,000$  и  $< 1/100$ ), *редко* ( $\geq 1/10\,000$  и  $< 1/1\,000$ ), *очень редко* ( $< 1/10\,000$ ).

### **Частота встречаемости нежелательных реакций**

#### **Эпилепсия**

Данные нежелательные явления были выявлены в ходе клинических исследований у пациентов с эпилепсией, и при определении общего профиля безопасности препарата должны рассматриваться совместно с нежелательными явлениями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с биполярным аффективным расстройством, а также зарегистрированными при пострегистрационном применении.

#### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Очень часто:* кожная сыпь.

*Редко:* синдром Стивенса-Джонсона.

*Очень редко:* токсический эпидермальный некролиз.

В двойных слепых дополнительных клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникала у 10% 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 первых 8 недель с момента начала терапии и проходит после отмены препарата.

Имеются сообщения о редких случаях развития тяжелых, потенциально опасных для жизни поражений кожи, включающих синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев при отмене препарата происходило обратное развитие симптомов, у некоторых пациентов остались необратимые рубцы, а в редких случаях были зарегистрированы смертельные исходы, связанные с приемом ламотриджина.

Общий риск развития сыпи в значительной степени был связан с:

- высокими начальными дозами ламотриджина и превышением рекомендуемой дозы при его применении;
- сопутствующим применением вальпроатов.

Развитие сыпи также рассматривалось как проявление синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями.

#### *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, а могут и не быть связанными с синдромом гиперчувствительности.

#### *Нарушения со стороны иммунной системы*

*Очень редко:* синдром гиперчувствительности\*\* (включая такие симптомы, как лихорадка, лимфаденопатия, отечность лица, нарушения со стороны крови и функции печени, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС), полиорганная недостаточность).

\*\*Сыпь также рассматривается как часть синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отек лица, нарушения со стороны крови и функции печени. Синдром протекает с различной степенью тяжести и может в редких случаях приводить к развитию ДВС-синдрома и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, лихорадка, лимфаденопатия) могут иметь место даже при отсутствии явных признаков сыпи. При развитии этих симптомов пациент должен быть немедленно осмотрен врачом, и, если не будет установлена другая причина развития симптомов, ламотриджин следует отменить.

#### *Нарушения психики*

*Часто:* агрессивность, раздражительность.

*Очень редко:* тики, галлюцинации, спутанность сознания.

#### Данные пострегистрационного применения

*Очень редко:* ночные кошмары.

#### *Нарушения со стороны нервной системы*

##### При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

*Очень часто:* головная боль.

*Часто:* сонливость, бессонница, головокружение, тремор.

*Нечасто:* атаксия.

*Редко:* нистагм.

#### Данные пострегистрационного применения

*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, повышение частоты судорожных припадков.

Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать симптомы паркинсонизма у пациентов с уже имеющейся болезнью Паркинсона, а в единичных случаях вызывать экстрапирамидные симптомы и хореоатетоз у пациентов без предшествующих нарушений.

*Нарушения со стороны нервной системы, зарегистрированные только при эпилепсии:*

*Редко:* повышение частоты судорожных приступов.

*Нарушения со стороны органа зрения*

При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

*Нечасто:* диплопия, нечеткость зрения.

Данные пострегистрационного применения

*Очень часто:* диплопия, нечеткость зрения.

*Редко:* конъюнктивит.

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

При монотерапии (данные, полученные из клинических исследований)

*Часто:* тошнота, рвота, диарея.

Данные пострегистрационного применения

*Очень часто:* тошнота, рвота.

*Часто:* 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 симптомами гиперчувствительности, но в единичных случаях отмечались и в отсутствие явных признаков гиперчувствительности.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

*Очень редко:* волчаночно-подобный синдром.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения*

*Часто:* утомляемость.

## **Биполярное аффективное расстройство**

Следующие нежелательные реакции были выявлены в ходе клинических исследований при биполярном расстройстве и при определении общего профиля должны учитываться совместно с нежелательными реакциями, выявленными в клинических исследованиях у пациентов с эпилепсией, а также зарегистрированными при пострегистрационном применении.

### *Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

#### Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

*Очень часто:* кожная сыпь.

*Редко:* синдром Стивенса-Джонсона.

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

### *Нарушения психики*

#### Данные пострегистрационного применения

*Очень редко:* ночные кошмары.

### *Нарушения со стороны нервной системы*

#### Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

*Очень часто:* головная боль.

*Часто:* ажитация, сонливость, головокружение.

### *Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани*

#### Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

*Часто:* артралгия.

### *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта*

*Часто:* сухость слизистой оболочки полости рта.

### *Общие расстройства и нарушения в месте введения*

#### Данные, полученные из клинических исследований при биполярном аффективном расстройстве

*Часто:* боль, боль в спине.

## ***Нежелательные явления, зарегистрированные по всем показаниям***

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей*

*Редко:* алопеция.

## **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 симптоматической терапии, в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра.

## **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами**

Лекарственное взаимодействие изучалось только у взрослых пациентов.

Было установлено, что за метаболизм ламотриджина отвечает УДФ-глюкуронилтрансфераза.

УДФ глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина вызывать клинически значимую индукцию или ингибирование макросомальных ферментов печени. В этой связи взаимодействия между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися изоферментами цитохрома P450, маловероятно. Ламотриджин может индуцировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий.

Таблица 6. Влияние других препаратов на глюкуронирование ламотриджина

| Мощные ингибиторы<br>Глюкуронирования<br>ламотриджина | Мощные индукторы<br>Глюкуронирования<br>ламотриджина | Средства, мало влияющие<br>на глюкуронирование<br>ламотриджина |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
| вальпроевая кислота                                   | карбамазепин<br>фенитоин<br>примидон<br>фенобарбитал | Окскарбазепин<br>Фелбамат<br>Габапентин                        |



|  |                                                                                                                           |                                                                                                    |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | рифампицин<br>лопинавир/ритонавир<br>атазанавир/ритонавир<br>комбинированный препарат<br>этинилэстрадиол/левоноргестрел** | Леветирацетам<br>Прегабалин<br>Топирамат<br>Зонизамид<br>препараты лития<br>бупропион<br>оланзапин |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|

\*\*Влияние прочих пероральных контрацептивов и заместительной гормональной терапии не изучалось, хотя они могут оказывать подобное влияние на фармакокинетические показатели ламотриджина.

#### *Взаимодействие с противосудорожными препаратами*

Вальпроаты, которые ингибируют глюкуронирование ламотриджина, снижают скорость его метаболизма и удлиняет его средний период полувыведения почти в 2 раза.

У пациентов, получающих сопутствующую терапию вальпроатами, необходимо применять соответствующую схему дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Некоторые противосудорожные препараты (такие как фенитоин, карбамазепин, фенабарбитал и примидон), которые индуцируют микросомальные ферменты печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. У пациентов, получающих сопутствующую терапию фенитоином, карбамазепином, фенбарбиталом или примидоном, должен использоваться соответствующий режим дозирования (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сообщалось о развитии нежелательных явлений со стороны ЦНС, включавших головокружение, атаксию, диплопию, нечеткость зрения и тошноту у пациентов, начавших принимать карбамазепин на фоне терапии ламотриджином, которые проходили после снижения дозы карбамазепина. Аналогичный эффект наблюдался при приеме ламотриджина и окскарбазепина здоровыми добровольцами, результат снижения доз не изучался.

В литературе есть сообщения о снижении концентрации ламотриджина при его приеме в комбинации с окскарбазелином. Однако в проспективном исследовании у здоровых взрослых добровольцев было продемонстрировано, что при сочетанном применении ламотриджина в дозе 200 мг и окскарбазепина в дозе 1200 мг, ни окскарбазепин, ни ламотриджин не нарушали метаболизм друг друга. Поэтому у пациентов, получающих сопутствующую терапию окскарбазепином, должен использоваться режим дозирования

как при приеме ламотриджина в рамках комбинированной терапии без вальпроата и без индукторов глюкуронизации ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев сочетанное применение фелбамата (в дозе 1200 мг 2 раза в сутки) и ламотриджина (100 мг 2 раза в сутки в течение 10 дней) не приводило к клинически значимым изменениям фармакокинетики ламотриджина.

При одновременном применении ламотриджина и габапентина кажущийся клиренс ламотриджина не менялся.

Возможные лекарственные взаимодействия леветирацетама и ламотриджина исследовались при оценке сывороточных концентраций обоих препаратов в ходе плацебоконтролируемых клинических исследований. Полученные данные указывают на отсутствие влияния ламотриджина и леветирацетама на фармакокинетику друг друга.

Не наблюдалось влияния прегабалина в дозе 200 мг 3 раза в сутки на равновесные концентрации ламотриджина, т.о. прегабалин и ламотриджин не взаимодействуют фармакокинетически друг с другом.

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

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

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

#### *Взаимодействие с другими психотропными средствами*

Ламотриджин в дозе 100 мг/сут. не вызывает нарушения фармакокинетики безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в сутки в течение 6 дней) при их одновременном применении.

Многократный прием бупропиона внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение площади под кривой концентрации (AUC) ламотриджина глюкуронида.

В исследовании у здоровых взрослых добровольцев оланзапин в дозе 15 мг снижал AUC и C<sub>max</sub> ламотриджина в среднем на 24 % и 20 % соответственно, что клинически незначимо. Ламотриджин в дозе 200 мг не влияет на фармакокинетику оланзапина.

Множественный прием ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывает клинически значимого эффекта на фармакокинетику рисперидона после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами.

При этом отмечалась сонливость:

- у 12 из 14 пациентов при одновременном применении ламотриджина и рисперидона;
- у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона;
- ни у одного пациента при приеме одного ламотриджина.

В исследовании у 18 взрослых пациентов с биполярным аффективным расстройством, получавших по установленной схеме ламотриджин в дозе 100 мг/сут и более, дозы арипипразола увеличивали с 10 мг/сут до конечного значения - 30 мг/сут в течение 7-дневного периода и далее продолжили лечение с применением препарата 1 раз в сутки в течение еще 7 дней. Наблюдалось среднее снижение примерно на 10 %  $C_{max}$  и AUC ламотриджина. Вероятно, такое влияние не будет клинически значимым.

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

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

*Взаимодействие с гормональными контрацептивами*

#### Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина

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

снижение поддерживающей дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

#### Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов

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

#### *Взаимодействия с другими препаратами*

В исследовании у 10 мужчин-добровольцев рифампицин повышал клиренс ламотриджина и снижал его период полувыведения благодаря индукции микросомальных ферментов печени, ответственных за глюкуронирование. У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании у здоровых добровольцев при применении лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение концентрации ламотриджина в плазме примерно на 50 %, возможно, вследствие индукции глюкуронизации. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение лопинавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

В исследовании у здоровых добровольцев прием атазанавира/ритонавира (300 мг/100 мг) в течение 9 дней приводил к снижению значений AUC и C<sub>max</sub> ламотриджина (в разовой дозе 100 мг) примерно на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующее лечение атазанавиром/ритонавиром, должен использоваться соответствующий режим дозирования ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Результаты исследований *in vitro* указывают на то, что ламотриджин, но не его метаболит 2-N- глюкуронид, является ингибитором транспортной системы органических катионов ОСТ2 в клинически значимых концентрациях. Эти данные указывают на то, что ламотриджин является более мощным ингибитором ОСТ2 *in vitro*, чем циметидин, при этом величина ингибирующей концентрации ( $IC_{50}$ ) варьирует от 53,8 нмоль/л до 186 нмоль/л, соответственно. Сочетанное применение ламотриджина с лекарственными средствами с почечной экскрецией, являющимися субстратами ОСТ2 (например, метформин, габапентин и варениклин) может приводить к увеличению концентрации этих лекарственных средств в плазме. Клиническая значимость данного явления не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при совместном применении ламотриджина с вышеуказанными лекарственными средствами.

#### *Влияние на лабораторные показатели*

Ламотриджин, как сообщается, влияет на проведение некоторых экспресс-методов анализа мочи с целью выявления запрещенных препаратов, которые могут привести к ложноположительным результатам, особенно при выявлении фенциклидина (диссоциативный анестетик). Для подтверждения положительного результата должен использоваться более специфичный альтернативный химический метод.

### **Особые указания и меры предосторожности при применении**

#### **Кожная сыпь**

Имеются сообщения о побочных явлениях со стороны кожи, которые могут возникать в течение первых 8 недель после начала терапии ламотриджином. Большинство высыпаний носит легкий характер и проходит самостоятельно, однако есть сообщения о высыпаниях, потребовавших госпитализации пациента и прекращения приема ламотриджина. Они включали такие потенциально жизнеугрожающие кожные реакции, как синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла).

Тяжелые кожные реакции у взрослых пациентов, применяющих ламотриджин в соответствии с общепринятыми рекомендациями, 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 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 частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей составляла от 1 на 300 до 1 на 100 больных 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, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с:

- высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз ламотриджина;

- одновременным применением с вальпроатами.

Осторожность необходима при назначении пациентам, имеющим в анамнезе аллергические реакции или, сыпь в ответ на прием других противоэпилептических препаратов, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как серьезная) у пациентов с таким анамнезом наблюдалась в три раза чаще при назначении ламотриджина, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом. При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу осмотрены врачом. Прием ламотриджина должен быть немедленно прекращен за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее назначение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата не превышает риск побочных эффектов. Сообщалось, что сыпь может быть частью синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными проявлениями, включая лихорадку, лимфаденопатию, отечность лица и нарушения со стороны крови и печени. Тяжесть проявления синдрома варьирует в широких пределах и в редких случаях может приводить к развитию синдрома ДВС и полиорганной недостаточности. Необходимо отметить, что ранние проявления синдрома гиперчувствительности (т.е. лихорадки, лимфаденопатии) могут наблюдаться, даже если нет явных проявлений сыпи. При развитии подобных симптомов пациент должен немедленно обратиться к врачу и, если не будет установлена другая причина симптомов, ламотриджин следует отменить.

#### **Асептический менингит**

Сообщалось, что у детей и взрослых, принимающих ламотриджин, имеется повышенный риск развития асептического менингита. При развитии менингита врач должен отменить терапию ламотриджином. При отмене препарата в большинстве случаев симптомы асептического менингита исчезали, но у некоторых пациентов возобновлялись при повторном назначении. Ламотриджин не назначают повторно пациентам, у которых прекращение лечения было ассоциировано с асептическим менингитом.

## **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 уровня ламотриджина в плазме. При его назначении для достижения максимального терапевтического эффекта необходимо повышение поддерживающих доз ламотриджина, но не более чем в 2 раза. У женщин, уже не принимающих индукторы глюкуронирования ламотриджина и принимающих гормональные контрацептивы, схема лечения которых включает неделю приема неактивного препарата (или недельный перерыв в приеме контрацептива), в этот период времени будет наблюдаться постепенное транзиторное повышение концентрации ламотриджина. Повышение концентрации будет выражено больше, если очередное увеличение дозы ламотриджина будет проводиться непосредственно перед приемом или в период приема неактивного препарата.

Медицинские работники должны обладать клиническими навыками ведения женщин, которые на фоне лечения ламотриджином начинают или прекращают принимать гормональные контрацептивы, поскольку это может потребовать коррекции дозы ламотриджина.

Другие пероральные контрацептивы и гормональная заместительная терапия не были изучены, хотя они могут подобным образом влиять на фармакокинетические параметры ламотриджина.

### *Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов*

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

## **Дигидрофолатредуктаза**

Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его

длительном назначении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, концентрации фолатов, эритроцитов сыворотки при длительности назначения препарата до 1 года и не снижал концентрации фолатов в эритроцитах при назначении ламотриджина длительностью до 5 лет.

### **Влияние ламотриджина на катионный переносчик органических субстратов**

Ламотриджин является ингибитором канальцевой секреции посредством влияния на катионный переносчик белков. Это может привести к повышению плазменных концентраций некоторых лекарственных средств, которые выводятся главным образом через почки. Совместное назначение ламотриджина и субстратов с узким терапевтическим диапазоном, например, дофетилида, не рекомендуется.

### **Почечная недостаточность**

Однократное назначение ламотриджина пациентам с тяжелой почечной недостаточностью не выявило значительных изменений концентрации ламотриджина. Однако накопление глюкуронидного метаболита весьма вероятно, поэтому необходимо проявлять осторожность при лечении пациентов с почечной недостаточностью.

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

Нельзя назначать ламотриджин (в обычных таблетках или в растворимых/жевательных таблетках) пациентам, уже получающим какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин, без консультации врача.

### **Эпилепсия**

Резкая отмена приема ламотриджина, как и других ПЭП, может спровоцировать развитие судорог. Если резкое прекращение терапии не является требованием безопасности (например, при появлении сыпи), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение 2-х недель. В литературе имеются сообщения о том, что тяжелые судорожные приступы, включая эпилептический статус, могут привести к развитию рабдомиолиза, полиорганных нарушений и диссеминированного внутрисосудистого свертывания, иногда с фатальным исходом. Подобные случаи наблюдались и при лечении пациентов ламотриджином.



## **Суицидальный риск**

Симптомы депрессии и/или биполярного расстройства могут отмечаться у пациентов с эпилепсией. Пациенты с эпилепсией и сопутствующим 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 суицидальных мыслей и суицидального поведения (суицидальность) на фоне приема препаратов для лечения биполярного расстройства, включая ламотриджин, а также и без лечения.

Суицидальные мысли и суицидальное поведение отмечались у пациентов, принимавших ПЭП по нескольким показаниям, включая эпилепсию и биполярное расстройство. Мета-анализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований ПЭП (включая ламотриджин) показал небольшое увеличение суицидального риска. Механизм этого действия 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**

### *Дети и подростки младше 18 лет*

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

### *Клиническое ухудшение у пациентов с биполярным аффективным расстройством*

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, у которых было выявлено возникновение в значительной степени суицидальных мыслей до начала терапии, находятся в группе высокого риска возникновения суицидальных мыслей или суицидального поведения, такие пациенты должны находиться под строгим наблюдением во время лечения.

Пациенты (и лица, осуществляющие уход за пациентами) должны быть предупреждены о необходимости наблюдения за любыми ухудшениями состояния пациентов (включая

появление новых симптомов) и/или появлением суицидальных мыслей/поведения или мыслей о причинении вреда себе и должны обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы имеются. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, у которых имеется клиническое ухудшение (включая появление новых симптомов) и/или появление суицидальных мыслей/поведения, особенно если эти симптомы тяжелые, с внезапным началом и ранее не отмечавшиеся.

### **Развитие у детей**

Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, когнитивные, эмоциональные и поведенческие изменения у детей.

### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работу с механизмами**

Два проведенных исследования с участием здоровых добровольцев показали, что влияние ламотриджина на точную визуально-двигательную координацию, движения глаз и субъективный седативный эффект не отличалось от влияния плацебо. Имеются сообщения о побочных эффектах 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 противосудорожных средств имеет индивидуальную вариабельность, то пациенты должны проконсультироваться со своим врачом о возможности управлять автомобилем.

### **Форма выпуска**

Таблетки 25 мг, 50 мг, 100 мг и 200 мг.

По 10, 25, 30, 50 таблеток в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 10, 20, 30, 40, 50 или 100 таблеток в банки из полиэтилентерефталата для лекарственных средств, укупоренные крышками навинчиваемыми с контролем первого вскрытия или системой «нажать-повернуть» из полипропилена или полиэтилена или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена, или банки полипропиленовые для лекарственных средств, укупоренные крышками натягиваемыми с контролем первого вскрытия из полиэтилена высокого давления.

Одну банку или 1, 2, 3, 5 или 10 контурных ячейковых упаковок вместе с инструкцией по применению помещают в картонную упаковку (пачку).

**Условия хранения**

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

**Срок годности**

3 года. Не использовать препарат после истечения срока годности.

**Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Держатель регистрационного удостоверения: ООО «Атолл»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Производитель: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

**Организация, принимающая претензии: ООО «Озон»**

Россия, 445351, Самарская обл., г. Жигулевск, ул. Гидростроителей, д. 6.

Тел.: +79874599991, +79874599992

E-mail: [ozon@ozon-pharm.ru](mailto:ozon@ozon-pharm.ru)