МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-009307/09-191118
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Ламептил®

наименование лекарственного препарата

таблетки диспергируемые, 100 мг, 200 мг

лекарственная форма, дозировка

Сандоз д.д., Словения

наименование производителя, страна

Изменение № 3

Дата внесения Изменения «____» 191118 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Торговое название препарата: Ламептил®.	**Торговое наименование препарата:** Ламептил®.
Международное непатентованное название препарата: Ламотриджин.	**Международное непатентованное наименование препарата:** Ламотриджин.
С осторожностью Беременность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность.	**С осторожностью** Беременность, печеночная недостаточность, почечная недостаточность, аллергические реакции или кожная сыпь при

Старая редакция	Новая редакция
	применении других ПЭП.
Применение при беременности и в период грудного вскармливания Необходима консультация врача о целесообразности применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) у женщин, которые планируют забеременеть. Внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами следует избегать, так как это может привести к возникновению эпилептического припадка, который в свою очередь, может иметь серьезные последствия для беременной женщины и будущего ребенка. Риск развития врожденных пороков увеличивается в 2-3 раза у детей, чьи матери принимали противоэпилептические препараты по сравнению с популяционными данными. Наиболее частыми дефектами развития являются расщелина верхней губы, пороки сердечно-сосудистой системы и дефекты развития нервной трубки. Лечение несколькими ПЭП связано с	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания** Необходима консультация врача о целесообразности применения противоэпилептических препаратов (ПЭП) у женщин, которые планируют забеременеть. Внезапного прекращения терапии противоэпилептическими препаратами следует избегать, так как это может привести к возникновению эпилептического припадка, который в свою очередь, может иметь серьезные последствия для беременной женщины и будущего ребенка. Риск развития врожденных пороков увеличивается в 2-3 раза у детей, чьи матери принимали противоэпилептические препараты по сравнению с популяционными данными. Наиболее частыми дефектами развития являются расщелина верхней губы, пороки сердечно-сосудистой системы и дефекты развития нервной трубки. Лечение несколькими ПЭП связано с

Старая редакция	Новая редакция
повышенным риском возникновения пороков развития в сравнении с монотерапией, поэтому во всех возможных случаях следует предпочитать монотерапию. Риск, связанный с ламотриджином *Беременность* Постмаркетинговые данные из нескольких проспективных реестров беременностей содержат сведения о документированных исходах беременностей более чем у 2000 женщин, получавших монотерапию ламотриджином в течение первого триместра беременности. В целом, эти данные не указывают на увеличение риска развития серьезных врожденных пороков и аномалий развития, однако имеются сообщения об увеличении риска пороков развития ротовой полости. Исследования на животных показали наличие токсического влияния на внутриутробное развитие. Если терапия ламотриджином считается необходимой во время беременности, то препарат следует применять в минимально эффективных	повышенным риском возникновения пороков развития в сравнении с монотерапией, поэтому во всех возможных случаях следует предпочитать монотерапию. Риск, связанный с ламотриджином *Беременность* Большой объем данных о применении ламотриджина беременными женщинами (более 8700) во время первого триместра беременности не предполагает значимого увеличения риска развития серьезных врожденных пороков развития, включая пороки развития ротовой полости. Исследования на животных показали наличие токсического влияния на внутриутробное развитие. Если терапия ламотриджином считается необходимой во время беременности, то препарат следует применять в минимально эффективных терапевтических дозах. Ламотриджин имеет небольшое ингибирующее действие на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому может привести к увеличению риска эмбриофетальных пороков развития

Старая редакция	Новая редакция
терапевтических дозах. Ламотриджин имеет небольшое ингибирующее действие на редуктазу дигидрофолиевой кислоты и поэтому может привести к увеличению риска эмбриофетальных пороков развития вследствие снижения концентрации фолиевой кислоты. Рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты при планировании беременности и ее ранних сроках. Физиологические изменения во время беременности могут влиять на терапевтический эффект/сывороточную концентрацию ламотриджина, с потенциальным риском потери фармакологического контроля над эпилептическими приступами. Поэтому рекомендуется контролировать сывороточную концентрацию ламотриджина до, во время беременности и после родов, и, при необходимости, доза должна быть скорригирована в зависимости от клинического ответа. <u>*Грудное вскармливание*</u> Ламотриджин в высокой концентрации проникает в грудное	вследствие снижения концентрации фолиевой кислоты. Рекомендуется дополнительный прием фолиевой кислоты при планировании беременности и ее ранних сроках. Физиологические изменения во время беременности могут влиять на терапевтический эффект/сывороточную концентрацию ламотриджина, с потенциальным риском потери фармакологического контроля над эпилептическими приступами. Поэтому рекомендуется контролировать сывороточную концентрацию ламотриджина до, во время беременности и после родов, и, при необходимости, доза должна быть скорригирована в зависимости от клинического ответа. Кроме того, после родов следует осуществлять наблюдение за потенциально возможными дозозависимыми нежелательными реакциями. <u>*Грудное вскармливание*</u> Ламотриджин в высокой концентрации проникает в грудное молоко, в результате общая сывороточная концентрация

Старая редакция	Новая редакция
молоко, в результате общая сывороточная концентрация ламотриджина у детей может достигать 50% от концентрации в крови у матери, что может вызвать нежелательные реакции у ребенка. Поэтому, при необходимости применения ламотриджина в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. *Фертильность* Исследования на животных не показали нарушения фертильности при применении ламотриджина. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.	ламотриджина у детей может достигать 50% от концентрации в крови у матери, что может вызвать нежелательные реакции у ребенка. Поэтому, при необходимости применения ламотриджина в период лактации, необходимо решить вопрос о прекращении грудного вскармливания. *Фертильность* Исследования на животных не показали нарушения фертильности при применении ламотриджина. Исследования по влиянию ламотриджина на фертильность человека не проводились.
Побочное действие По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), нечастые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000),	**Побочное действие** По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) нежелательные реакции классифицированы в соответствии с их частотой развития следующим образом: очень частые (>1/10), частые (>1/100, <1/10), нечастые (>1/1000, <1/100), редкие (>1/10000, <1/1000),

Старая редакция	Новая редакция
очень редкие (<1/10000), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже приведены сведения о нежелательных реакциях, возникающих при применении по показаниям лечения эпилепсии и биполярного расстройства, основанные на доступных данных из контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта. Сведения о категориях частоты представлены на основании данных контролируемых клинических исследований (монотерапия эпилепсии (отмечены знаком†) и биполярного расстройства (отмечены знаком§)). В случае различий по категориям частоты между данными клинических исследований по эпилепсии и биполярному расстройству, указывается более высокая частота. При отсутствии данных из контролируемых клинических исследований сведения о категориях частоты брались из другого клинического опыта.	очень редкие (<1/10000), частота неизвестна - по имеющимся данным установить частоту возникновения не представлялось возможным. Ниже приведены сведения о нежелательных реакциях, возникающих при применении по показаниям лечения эпилепсии и биполярного расстройства, основанные на доступных данных из контролируемых клинических исследований и другого клинического опыта. Сведения о категориях частоты представлены на основании данных контролируемых клинических исследований (монотерапия эпилепсии (отмечены знаком†) и биполярного расстройства (отмечены знаком§)). В случае различий по категориям частоты между данными клинических исследований по эпилепсии и биполярному расстройству, указывается более высокая частота. При отсутствии данных из контролируемых клинических исследований сведения о категориях частоты брались из другого клинического опыта.

Старая редакция	Новая редакция
Со стороны крови и лимфатической системы *очень редко*: гематологические нарушения[1], включая следующие: нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз; *частота неизвестна*: лимфаденопатия[1]. *Со стороны иммунной системы* *очень редко*: синдром гиперчувствительности[2] (включая такие симптомы, как повышение температуры тела, лимфаденопатия, отек лица, отклонения в показателях крови и функции печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, мультиорганная недостаточность). *Со стороны психики* *часто*: агрессия, раздражительность; *очень редко*: спутанность сознания, галлюцинации, тик. *Со стороны нервной системы* *очень часто*: головная боль[§]; *часто*: сонливость[†§], головокружение[†§], тремор[†], бессонница[†], возбуждение[§];	*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы* *очень редко*: гематологические нарушения[1], включая следующие: нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластическая анемия, агранулоцитоз; *частота неизвестна*: лимфаденопатия[1]. *Нарушения со стороны иммунной системы* *очень редко*: синдром гиперчувствительности[2] (включая такие симптомы, как повышение температуры тела, лимфаденопатия, отек лица, отклонения в показателях крови и функции печени, диссеминированное внутрисосудистое свертывание, мультиорганная недостаточность). *Нарушения психики* *часто*: агрессия, раздражительность; *очень редко*: спутанность сознания, галлюцинации, тик; *частота неизвестна*: кошмарные сновидения. *Нарушения со стороны нервной системы*

Старая редакция	Новая редакция
нечасто: атаксия[†]; *редко*: нистагм[†], асептический менингит; *очень редко*: неустойчивость, двигательные расстройства, ухудшение течения болезни Паркинсона[3], экстрапирамидные эффекты, хореоатетоз[†], увеличение частоты припадков. *Со стороны органа зрения* *нечасто*: диплопия[†], нечеткость зрения[†]; *редко*: конъюнктивит. *Со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: тошнота[†], рвота[†], диарея[†], сухость во рту[§]. *Со стороны печени и желчевыводящих путей* *очень редко*: печеночная недостаточность, печеночная дисфункция[4], повышение результатов функциональных проб печени. *Со стороны кожи и подкожных тканей* *очень часто*: кожная сыпь[5†§]; *редко*: синдром Стивенса-Джонсона[§]; *очень редко*: токсический	*очень часто*: головная боль[§]; *часто*: сонливость[†§], головокружение[†§], тремор[†], бессонница[†], возбуждение[§]; *нечасто*: атаксия[†]; *редко*: нистагм[†], асептический менингит; *очень редко*: неустойчивость, двигательные расстройства, ухудшение течения болезни Паркинсона[3], экстрапирамидные эффекты, хореоатетоз[†], увеличение частоты припадков. *Нарушения со стороны органа зрения* *нечасто*: диплопия[†], нечеткость зрения[†]; *редко*: конъюнктивит. *Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта* *часто*: тошнота[†], рвота[†], диарея[†], сухость во рту[§]. *Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей* *очень редко*: печеночная недостаточность, печеночная дисфункция[4], повышение результатов функциональных проб печени. *Нарушения со стороны кожи и*

Старая редакция	Новая редакция
эпидермальный некролиз; *частота неизвестна*: синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными реакциями (DRESS-синдром). *Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* *часто*: артралгия[§]; *очень редко*: волчаночноподобные реакции. *Системные нарушения и осложнения в месте введения* *часто*: утомляемость[†], боль[§], боль в спине[§]. Описание выборочных нежелательных реакций [1]Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связаны или не связаны с синдромом гиперчувствительности (см. «Со стороны иммунной системы»). [2]Имеются также сообщения о сыпи как о составной части синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными симптомами, включая повышение	*подкожных тканей* *очень часто*: кожная сыпь[5†§]; *нечасто*: алопеция; *редко*: синдром Стивенса-Джонсона[§]; *очень редко*: токсический эпидермальный некролиз, синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными реакциями (DRESS-синдром). *Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани* *часто*: артралгия[§]; *очень редко*: волчаночноподобные реакции. *Системные нарушения и осложнения в месте введения* *часто*: утомляемость[†], боль[§], боль в спине[§]. Описание выборочных нежелательных реакций [1]Гематологические нарушения и лимфаденопатия могут быть связаны или не связаны с синдромом гиперчувствительности (см. «Со стороны иммунной системы»).

Старая редакция	Новая редакция
температуры тела, лимфаденопатию, отек лица, отклонения в показателях крови и функции печени. Степень тяжести этого синдрома варьирует в широких пределах, в редких случаях он может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и мультиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, повышение температуры тела, лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии явных признаков сыпи. При появлении таких признаков и симптомов необходимо немедленно обследовать пациента, при невозможности установления альтернативной этиологии прием ламотриджина должен быть прекращен. [3]Эти реакции были отмечены в рамках другого клинического опыта. Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать паркинсонические симптомы у пациентов, уже страдающих болезнью Паркинсона, и отдельные	[2]Имеются также сообщения о сыпи как о составной части синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными симптомами, включая повышение температуры тела, лимфаденопатию, отек лица, отклонения в показателях крови и функции печени. Степень тяжести этого синдрома варьирует в широких пределах, в редких случаях он может привести к диссеминированному внутрисосудистому свертыванию и мультиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления гиперчувствительности (например, повышение температуры тела, лимфаденопатия) могут возникать даже при отсутствии явных признаков сыпи. При появлении таких признаков и симптомов необходимо немедленно обследовать пациента, при невозможности установления альтернативной этиологии прием ламотриджина должен быть прекращен. [3]Эти реакции были отмечены в рамках другого клинического опыта.

Старая редакция	Новая редакция
сообщения о появлении экстрапирамидных эффектов и хореоатетоза у пациентов, не имеющих предрасполагающих патологических состояний. [4]Дисфункция печени обычно возникает в связи с реакциями гиперчувствительности, однако были зарегистрированы отдельные случаи без явных признаков гиперчувствительности. [5]В клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникала у 8-12% пациентов, получавших ламотриджин, и у 5-6% пациентов, получавших плацебо. Появление кожной сыпи приводило к прекращению лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, как правило, макропапулярная, обычно появляется в течение восьми недель после начала терапии и исчезает после прекращения приема ламотриджина. Имеются сообщения о возникновении серьезных потенциально угрожающих жизни проявлений сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона и	Имеются сообщения о том, что ламотриджин может ухудшать паркинсонические симптомы у пациентов, уже страдающих болезнью Паркинсона, и отдельные сообщения о появлении экстрапирамидных эффектов и хореоатетоза у пациентов, не имеющих предрасполагающих патологических состояний. [4]Дисфункция печени обычно возникает в связи с реакциями гиперчувствительности, однако были зарегистрированы отдельные случаи без явных признаков гиперчувствительности. [5]В клинических исследованиях у взрослых кожная сыпь возникала у 8-12% пациентов, получавших ламотриджин, и у 5-6% пациентов, получавших плацебо. Появление кожной сыпи приводило к прекращению лечения ламотриджином у 2% пациентов. Сыпь, как правило, макропапулярная, обычно появляется в течение восьми недель после начала терапии и исчезает после прекращения приема

Старая редакция	Новая редакция
токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла). Хотя в большинстве случаев наблюдалось исчезновение сыпи после отмены лечения ламотриджином, у некоторых пациентов возникло необратимое рубцевание, зарегистрированы редкие случаи связанной с этими явлениями смерти. Общий риск возникновения сыпи в значительной степени повышается при наличии следующих факторов: - высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендованной скорости повышения дозы при лечении ламотриджином; - сопутствующий прием вальпроата. Сообщалось также о сыпи как о составной части синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными симптомами. Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костей, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получавших длительное	ламотриджина. Имеются сообщения о возникновении серьезных потенциально угрожающих жизни проявлений сыпи, включая синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла) и синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными реакциями (DRESS-синдром). Хотя в большинстве случаев наблюдалось исчезновение сыпи после отмены лечения ламотриджином, у некоторых пациентов возникло необратимое рубцевание, зарегистрированы редкие случаи связанной с этими явлениями смерти. Общий риск возникновения сыпи в значительной степени повышается при наличии следующих факторов: - высокие начальные дозы ламотриджина и превышение рекомендованной скорости повышения дозы при лечении ламотриджином; - сопутствующий прием вальпроата.

Старая редакция	Новая редакция
лечение ламотриджином. Механизм влияния ламотриджина на костный метаболизм не установлен.	Сообщалось также о сыпи как о составной части синдрома гиперчувствительности, связанного с различными системными симптомами. Имеются сообщения о снижении минеральной плотности костей, остеопении, остеопорозе и переломах у пациентов, получавших длительное лечение ламотриджином. Механизм влияния ламотриджина на костный метаболизм не установлен.
Взаимодействие с другими лекарственными препаратами Исследования проводились только с участием взрослых. Уридиндифосфат (УДФ) глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина ингибировать или индуцировать окислительные ферменты печени. Поэтому, взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися системой	**Взаимодействие с другими лекарственными препаратами** Исследования проводились только с участием взрослых. Уридиндифосфат (УДФ) глюкуронилтрансфераза является основным ферментом, метаболизирующим ламотриджин. Нет данных о способности ламотриджина ингибировать или индуцировать окислительные ферменты печени. Поэтому, взаимодействие между ламотриджином и препаратами, метаболизирующимися системой

Старая редакция

ферментов цитохрома Р450, маловероятно. Ламотриджин может стимулировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий. В таблице 6 представлены основные лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование ламотриджина.

Таблица 6

Препараты, которые значительно ингибируют глюкуронирование ламотриджина	*Препараты, которые значительно индуцируют глюкуронирование ламотриджина*	*Препараты, которые незначительно ингибируют или индуцируют глюкуронирование ламотриджина*
Вальпроевая кислота	Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Примидон Рифампицин Лопинавир/Ритонавир Этинилэстрадиол/ Левоноргестрел (комбинация) Атазанавир/ритонавир	Окскарбазепин Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат Зонисамид Литий Бупропион Оланзапин Арипипразол

Взаимодействия с противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Вальпроевая кислота подавляет

Новая редакция

ферментов цитохрома Р450, маловероятно. Ламотриджин может стимулировать свой собственный метаболизм, но этот эффект выражен умеренно и не имеет клинически значимых последствий. В таблице 6 представлены основные лекарственные препараты, влияющие на глюкуронирование ламотриджина.

Таблица 6

Препараты, которые значительно ингибируют глюкуронирование ламотриджина	*Препараты, которые значительно индуцируют глюкуронирование ламотриджина*	*Препараты, которые незначительно ингибируют или индуцируют глюкуронирование ламотриджина*
Вальпроевая кислота	Фенитоин Карбамазепин Фенобарбитал Примидон Рифампицин Лопинавир/Ритонавир Этинилэстрадиол/ Левоноргестрел (комбинация) Атазанавир/ритонавир	Окскарбазепин Фелбамат Габапентин Леветирацетам Прегабалин Топирамат Зонисамид Литий Бупропион Оланзапин Арипипразол

Взаимодействия с противоэпилептическими препаратами (ПЭП)

Вальпроевая кислота подавляет

Старая редакция	Новая редакция
глюкуронизацию ламотриджина, снижая скорость его метаболизма, и удлиняет период полувыведения почти в 2 раза. ПЭП (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые стимулируют систему метаболизирующих ферментов печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. Для пациентов, одновременно получающих фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон или примидон, должна использоваться соответствующая схема лечения. Имеются сообщения о возникновении головокружения, атаксии, диплопии, нечеткости зрения и тошноты у пациентов, принимающих карбамазепин в сочетании с ламотриджином (эти симптомы обычно исчезают при снижении дозы карбамазепина). Имеются литературные данные о снижении концентрации ламотриджина в плазме при его применении в комбинации с *окскарбазепином*. Однако в	глюкуронизацию ламотриджина, снижая скорость его метаболизма, и удлиняет период полувыведения почти в 2 раза. ПЭП (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и примидон), которые стимулируют систему метаболизирующих ферментов печени, ускоряют глюкуронизацию ламотриджина и его метаболизм. Для пациентов, одновременно получающих фенитоин, карбамазепин, фенобарбитон или примидон, должна использоваться соответствующая схема лечения. Имеются сообщения о возникновении головокружения, атаксии, диплопии, нечеткости зрения и тошноты у пациентов, принимающих карбамазепин в сочетании с ламотриджином (эти симптомы обычно исчезают при снижении дозы карбамазепина). Имеются литературные данные о снижении концентрации ламотриджина в плазме при его применении в комбинации с *окскарбазепином*. Однако в

Старая редакция	Новая редакция
перспективном исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев с применением доз ламотриджина, равных 200 мг, и окскарбазепина в дозе 1200 мг, не было выявлено никаких метаболических взаимодействий этих препаратов. В исследовании у здоровых добровольцев совместный прием *фелбамата* (1200 мг два раза в сутки) с ламотриджином (100 мг два раза в сутки в течение 10 дней) не оказывал никакого клинически значимого воздействия на фармакокинетику ламотриджина. Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия ламотриджина и *габапентина, леветирацетама, прегабалина*. При одновременном применении ламотриджина и *топирамата* на 15% увеличивается плазменная концентрация последнего. В исследовании у пациентов с эпилепсией совместный прием *зонисамида* (от 200 до 400 мг/сутки) и ламотриджина (от 150 до 500 мг/сутки) в течение 35 дней не оказал	перспективном исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев с применением доз ламотриджина, равных 200 мг, и окскарбазепина в дозе 1200 мг, не было выявлено никаких метаболических взаимодействий этих препаратов. В исследовании у здоровых добровольцев совместный прием *фелбамата* (1200 мг два раза в сутки) с ламотриджином (100 мг два раза в сутки в течение 10 дней) не оказывал никакого клинически значимого воздействия на фармакокинетику ламотриджина. Не было выявлено фармакокинетического взаимодействия ламотриджина и *габапентина, леветирацетама, прегабалина*. При одновременном применении ламотриджина и *топирамата* на 15% увеличивается плазменная концентрация последнего. В исследовании у пациентов с эпилепсией совместный прием *зонисамида* (от 200 до 400 мг/сутки) и ламотриджина (от 150 до 500 мг/сутки) в течение 35 дней не оказал

Старая редакция	Новая редакция
значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина. Имеются сообщения об изменениях концентраций других ПЭП в плазме при одновременном применении с ламотриджином, однако в контролируемых исследованиях не было получено доказательств взаимодействия препаратов. Согласно данным исследований *in vitro* ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из их связи с белками. *Взаимодействия, включающие другие психотропные средства* Ламотриджин в дозе 100 мг/день не вызывает нарушения фармакокинетики *лития* после приема безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) при их одновременном применении. Многократное применение *бупропиона* внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение AUC (площадь под кривой концентрации в плазме) ламотриджина глюкуронида.	значимого влияния на фармакокинетику ламотриджина. Имеются сообщения об изменениях концентраций других ПЭП в плазме при одновременном применении с ламотриджином, однако в контролируемых исследованиях не было получено доказательств взаимодействия препаратов. Согласно данным исследований *in vitro* ламотриджин не вытесняет другие ПЭП из их связи с белками. *Взаимодействия, включающие другие психотропные средства* Ламотриджин в дозе 100 мг/день не вызывает нарушения фармакокинетики *лития* после приема безводного глюконата лития (по 2 г 2 раза в день в течение 6 дней) при их одновременном применении. Многократное применение *бупропиона* внутрь не оказывает статистически значимого влияния на фармакокинетику однократной дозы ламотриджина и вызывает незначительное увеличение AUC (площадь под кривой концентрации в плазме) ламотриджина глюкуронида.

Старая редакция	Новая редакция
Оланзапин в дозе 15 мг снижает AUC и C_{max} (максимальную концентрацию ламотриджина) в среднем на 24% и 20% соответственно, что обычно не имеет клинической значимости. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет кинетики *оланзапина*.	*Оланзапин* в дозе 15 мг снижает AUC и C_{max} (максимальную концентрацию ламотриджина) в среднем на 24% и 20% соответственно, что обычно не имеет клинической значимости. Ламотриджин в дозе 200 мг не изменяет кинетики *оланзапина*.
Многократное применение ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику *рисперидона* после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами. При этом у 12 из 14 пациентов при совместном применении ламотриджина и рисперидона отмечалась сонливость, при этом только у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона, и ни у одного - при приеме одного ламотриджина.	Многократное применение ламотриджина в дозе 400 мг в сутки не оказывало клинически значимого эффекта на фармакокинетику *рисперидона* после приема разовой дозы 2 мг здоровыми добровольцами. При этом у 12 из 14 пациентов при совместном применении ламотриджина и рисперидона отмечалась сонливость, при этом только у 1 из 20 пациентов при приеме только рисперидона, и ни у одного - при приеме одного ламотриджина.
В исследовании 18 взрослых пациентов с биполярными расстройствами, получающих ламотриджин (100-400 мг/сут), при увеличении дозы *арипипразола* с 10 мг/сут до 30 мг/сут на протяжении 7 дней было выявлено снижение	В исследовании 18 взрослых пациентов с биполярными расстройствами, получающих ламотриджин (100-400 мг/сут), при увеличении дозы *арипипразола* с 10 мг/сут до 30 мг/сут на протяжении 7 дней было выявлено снижение

Старая редакция	Новая редакция
примерно на 10% AUC и C_{max} ламотриджина без клинически значимых последствий. В исследовании *in vitro* было показано, что ингибирование ламотриджина *амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, флуоксетином, галоперидолом* или *лоразепамом* оказывает минимальное влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Изучение метаболизма *буфуралола* микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет 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. *Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина*	примерно на 10% AUC и C_{max} ламотриджина без клинически значимых последствий. В исследовании *in vitro* было показано, что ингибирование ламотриджина *амитриптилином, бупропионом, клоназепамом, флуоксетином, галоперидолом* или *лоразепамом* оказывает минимальное влияние на образование первичного метаболита ламотриджина 2-N-глюкуронида. Изучение метаболизма *буфуралола* микросомальными ферментами печени, выделенными у человека, позволяет 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. *Влияние гормональных контрацептивов на фармакокинетику ламотриджина*

Старая редакция	Новая редакция
В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев применение *комбинированного перорального контрацептива* в таблетках в дозе 30 мкг этинилэстрадиола/150 мкг левоноргестрела приводил приблизительно к двукратному увеличению клиренса ламотриджина, что в среднем давало 52% и 39% снижение AUC и C_{max} ламотриджина, соответственно. Плазменные концентрации ламотриджина увеличивались в течение недели неактивного лечения (включая «неделю без таблеток»), с концентрациями перед введением дозы в конце недели неактивного лечения в среднем в два раза большими, чем во время сопутствующего лечения. Коррекции схемы рекомендуемого повышения дозы ламотриджина не требуется, но в большинстве случаев необходимо снижать или повышать поддерживающую дозу ламотриджина в начале или при прекращении применения гормональных контрацептивов (см.	В исследовании с участием 16 женщин-добровольцев применение *комбинированного перорального контрацептива* в таблетках в дозе 30 мкг этинилэстрадиола/150 мкг левоноргестрела приводил приблизительно к двукратному увеличению клиренса ламотриджина, что в среднем давало 52% и 39% снижение AUC и C_{max} ламотриджина, соответственно. Плазменные концентрации ламотриджина увеличивались в течение недели неактивного лечения (включая «неделю без таблеток»), с концентрациями перед введением дозы в конце недели неактивного лечения в среднем в два раза большими, чем во время сопутствующего лечения. Коррекции схемы рекомендуемого повышения дозы ламотриджина не требуется, но в большинстве случаев необходимо снижать или повышать поддерживающую дозу ламотриджина в начале или при прекращении применения гормональных контрацептивов (см.

Старая редакция	Новая редакция
раздел «Способ применения и дозы»). *Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов* Период равновесных концентраций ламотриджина в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику *этинилэстрадиола* - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечается небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива - *левоноргестрела,* что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела на 19% и 12%, соответственно. Измерение сывороточных концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного	раздел «Способ применения и дозы»). *Влияние ламотриджина на фармакокинетику гормональных контрацептивов* Период равновесных концентраций ламотриджина в дозе 300 мг не влияет на фармакокинетику *этинилэстрадиола* - компонента комбинированного перорального контрацептива. Отмечается небольшое повышение клиренса второго компонента перорального контрацептива - *левоноргестрела,* что приводило к снижению AUC и C_{max} левоноргестрела на 19% и 12%, соответственно. Измерение сывороточных концентраций фолликулостимулирующего гормона (ФСГ), лютеинизирующего гормона (ЛГ) и эстрадиола во время этого исследования выявило небольшое уменьшение подавления гормональной активности яичников у некоторых женщин, хотя измерение плазменного прогестерона ни у одной из 16 женщин не выявило гормональных подтверждений овуляции. Влияние умеренного

Старая редакция	Новая редакция
повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/день) не изучалось и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.	повышения клиренса левоноргестрела и изменения плазменных концентраций ФСГ и ЛГ на овуляторную активность яичников не установлено. Влияние других доз ламотриджина (кроме 300 мг/день) не изучалось и исследования с включением других гормональных препаратов не проводились.
Взаимодействия с другими препаратами	*Взаимодействия с другими препаратами*
Рифампицин повышает клиренс ламотриджина и снижает его период полувыведения благодаря стимуляции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронирование (УДФ-глюкуронилтрансфераза). У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим дозирования ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при одновременном применении ламотриджина и лекарственных препаратов, стимулирующих глюкуронирование (см. раздел «Способ применения и дозы»).	*Рифампицин* повышает клиренс ламотриджина и снижает его период полувыведения благодаря стимуляции печеночных ферментов, ответственных за глюкуронирование (УДФ-глюкуронилтрансфераза). У пациентов, получающих рифампицин в качестве сопутствующей терапии, режим дозирования ламотриджина должен соответствовать схеме, рекомендуемой при одновременном применении ламотриджина и лекарственных препаратов, стимулирующих глюкуронирование (см. раздел «Способ применения и дозы»).
При применении	При применении

Старая редакция	Новая редакция
лопинавира/ритонавира наблюдалось снижение примерно на половину концентрации ламотриджина в плазме, возможно, вследствие индукции глюкуронирования. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение *лопинавиром/ритонавиром*, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев *атазанавир/ритонавир* (300 мг/100 мг) при применении в течение 9 дней снижали AUC и C_{max} ламотриджина в плазме (однократная доза, равная 100 мг) в среднем на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующую терапию *атазанавиром/ритонавиром*, следует применять соответствующие схемы лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследования *in vitro* показали, что ламотриджин (не его метаболит 2-N-глюкуронид), является более	*лопинавира/ритонавира* наблюдалось снижение примерно на половину концентрации ламотриджина в плазме, возможно, вследствие индукции глюкуронирования. У пациентов, принимающих сопутствующее лечение *лопинавиром/ритонавиром*, следует рекомендовать схему дозирования ламотриджина с сопутствующими индукторами глюкуронирования (см. раздел «Способ применения и дозы»). В исследовании с участием здоровых взрослых добровольцев *атазанавир/ритонавир* (300 мг/100 мг) при применении в течение 9 дней снижали AUC и C_{max} ламотриджина в плазме (однократная доза, равная 100 мг) в среднем на 32% и 6%, соответственно. У пациентов, получающих сопутствующую терапию *атазанавиром/ритонавиром*, следует применять соответствующие схемы лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»). Исследования *in vitro* показали, что ламотриджин (не его метаболит 2-N-глюкуронид), является

Старая редакция	Новая редакция
мощным ингибитором транскрипционного фактора ОСТ-2, чем циметидин. Одновременное применение ламотриджина с лекарственными препаратами, экскретирующимися почками и являющимися субстратом для транскрипционного фактора ОСТ-2 *(*например, *метформином, габапентином, иваренiклином)* может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов. Клиническая значимость данного влияния не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов в комбинации с данными лекарственными препаратами.	ингибитором транскрипционного фактора ОСТ-2 в потенциально клинически значимых концентрациях. Данные этих исследований показали, что ламотриджин ингибирует транскрипционный фактор ОСТ-2 при IC_{50} (концентрации полумаксимального ингибирования) равной 53,8 мкМ. Одновременное применение ламотриджина с лекарственными препаратами, экскретирующимися почками и являющимися субстратом для транскрипционного фактора ОСТ-2 *(*например, *метформином, габапентином* и *вареникланом)* может привести к увеличению плазменных концентраций этих препаратов. Клиническая значимость данного влияния не была точно определена, однако следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов в комбинации с данными лекарственными препаратами.
Особые указания Кожные высыпания	**Особые указания** Кожные высыпания

Старая редакция	Новая редакция
Имеются данные о развитии кожных высыпаний, которые обычно отмечались в течение первых 8 недель после начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев кожные высыпания были выражены незначительно и проходили самостоятельно, однако иногда отмечались серьезные случаи, требующие госпитализации пациента и отмены препарата (например, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона, синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными реакциями (DRESS)). У взрослых, принимавших участие в исследованиях, в которых использовались утвержденные на настоящий момент рекомендации по дозированию ламотриджина, частота возникновения выраженной кожной сыпи составляла приблизительно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Приблизительно в половине этих случаев был зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на	Имеются данные о развитии кожных высыпаний, которые обычно отмечались в течение первых 8 недель после начала лечения ламотриджином. В большинстве случаев кожные высыпания были выражены незначительно и проходили самостоятельно, однако иногда отмечались серьезные случаи, требующие госпитализации пациента и отмены препарата (например, токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона и синдром лекарственной гиперчувствительности с эозинофилией и системными реакциями (DRESS), также известный как синдром гиперчувствительности (HSS)). У взрослых, принимавших участие в исследованиях, в которых использовались утвержденные на настоящий момент рекомендации по дозированию ламотриджина, частота возникновения выраженной кожной сыпи составляла приблизительно 1 на 500 пациентов с эпилепсией. Приблизительно в половине этих

Старая редакция	Новая редакция
1000). В клинических исследованиях у пациентов с биполярным расстройством частота возникновения выраженной сыпи составляла приблизительно 1 на 1000. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, больных эпилепсией, 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, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с: • высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости повышения доз препарата; • одновременным применением с	случаев был зарегистрирован синдром Стивенса-Джонсона (1 на 1000). В клинических исследованиях у пациентов с биполярным расстройством частота возникновения выраженной сыпи составляла приблизительно 1 на 1000. У детей риск развития тяжелых кожных высыпаний выше, чем у взрослых. По имеющимся данным частота кожных высыпаний, потребовавших госпитализации, у детей, больных эпилепсией, 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, суммарный риск развития сыпи в значительной мере связан с: • высокой начальной дозой ламотриджина и превышением рекомендуемой скорости

Старая редакция	Новая редакция
вальпроевой кислотой. *У пациентов с аллергическими реакциями или кожной сыпью* в ответ на применение других ПЭП необходимо соблюдать осторожность при применении ламотриджина, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как выраженная) у пациентов с таким анамнезом при применении ламотриджина наблюдалась в три раза чаще, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом. При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу же осмотрены врачом. Применение ламотриджина должно быть немедленно прекращено за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее применение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый терапевтический эффект от применения препарата превышает	повышения доз препарата; • одновременным применением с вальпроевой кислотой. *У пациентов с аллергическими реакциями или кожной сыпью* в ответ на применение других ПЭП необходимо соблюдать осторожность при применении ламотриджина, поскольку частота развития сыпи (не классифицировавшейся как выраженная) у пациентов с таким анамнезом при применении ламотриджина наблюдалась в три раза чаще, чем у пациентов с неотягощенным анамнезом. При обнаружении сыпи все пациенты (взрослые и дети) должны быть сразу же осмотрены врачом. Применение ламотриджина должно быть немедленно прекращено за исключением тех случаев, когда очевидно, что развитие сыпи не связано с приемом препарата. Не рекомендуется возобновлять прием ламотриджина в случаях, когда его предшествующее применение было отменено в связи с развитием кожной реакции, если только ожидаемый

Старая редакция	Новая редакция
риск возникновения побочных эффектов. Сообщалось также, что кожная сыпь является частью «синдрома гиперчувствительности», связанного с неспецифическими симптомами системного ответа, а именно повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, отек лица, изменения показателей крови (например, нейтропения, лейкопения, анемия) и активности «печеночных» трансаминаз, и асептический менингит. Синдром может иметь проявления различной степени тяжести, и иногда приводить к ДВС синдрому (синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления повышенной чувствительности (например, повышение температуры тела, лимфаденопатия) могут быть даже без проявления сыпи. Асептический менингит в большинстве случаев бывает обратим	терапевтический эффект от применения препарата превышает риск возникновения побочных эффектов. Сообщалось также, что кожная сыпь является частью «синдрома гиперчувствительности», связанного с неспецифическими симптомами системного ответа, а именно повышение температуры тела, увеличение лимфатических узлов, отек лица, изменения показателей крови (например, нейтропения, лейкопения, анемия) и активности «печеночных» трансаминаз, и асептический менингит. Синдром может иметь проявления различной степени тяжести, и иногда приводить к ДВС синдрому (синдрому диссеминированного внутрисосудистого свертывания) и полиорганной недостаточности. Важно отметить, что ранние проявления повышенной чувствительности (например, повышение температуры тела, лимфаденопатия) могут быть даже без проявления сыпи.

Старая редакция	Новая редакция
при отмене препарата, однако имеет тенденцию к быстрому возвращению симптомов при последующих применениях ламотриджина. Не следует повторно применять препарат Ламептил® у пациентов, которые прекратили прием препарата вследствие развития асептического менингита. Клиническое ухудшение и риск суицида У пациентов, принимавших ПЭП по нескольким терапевтическим показаниям, отмечалось появление суицидального мышления и поведения. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения ПЭП также показал небольшое увеличение риска возникновения суицидального мышления и поведения. Механизм увеличения данного риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска при применении ламотриджина. Таким образом, пациентов следует	Асептический менингит в большинстве случаев бывает обратим при отмене препарата, однако имеет тенденцию к быстрому возвращению симптомов при последующих применениях ламотриджина. Не следует повторно применять препарат Ламептил® у пациентов, которые прекратили прием препарата вследствие развития асептического менингита. Клиническое ухудшение и риск суицида У пациентов, принимавших ПЭП по нескольким терапевтическим показаниям, отмечалось появление суицидального мышления и поведения. Метаанализ рандомизированных плацебо-контролируемых исследований применения ПЭП также показал небольшое увеличение риска возникновения суицидального мышления и поведения. Механизм увеличения данного риска неизвестен, и имеющиеся данные не исключают возможности повышения риска при применении

Старая редакция	Новая редакция
регулярно проверять на наличие признаков суицидального мышления и поведения, и рекомендовано рассматривать целесообразность применения соответствующего 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 обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы возникли. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, которые испытывают клиническое ухудшение, особенно если эти симптомы характеризуются тяжестью, внезапными приступами и ранее не проявлялись. *Пациенты с биполярным расстройством* могут испытывать	ламотриджина. Таким образом, пациентов следует регулярно проверять на наличие признаков суицидального мышления и поведения, и рекомендовано рассматривать целесообразность применения соответствующего 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 обратиться за медицинской помощью немедленно, если эти симптомы возникли. При этом следует оценить ситуацию и внести соответствующие изменения в режим терапии, включая возможность отмены препарата у пациентов, которые испытывают клиническое ухудшение, особенно если эти симптомы характеризуются тяжестью, внезапными приступами и ранее не проявлялись.

Старая редакция	Новая редакция
ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальных мыслей и поведения независимо от того, принимают они или нет препараты для лечения биполярных расстройств. При наблюдении за такими больными необходимо тщательно отслеживать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидального поведения, особенно в начале курса лечения и в момент корректировки дозы. Пациенты группы повышенного риска (с суицидальными мыслями или поведением в анамнезе, молодые пациенты, пациенты с нарастанием суицидальных идей по сравнению с началом терапии, пациенты с риском реализации суицидальных мыслей и суицидальными попытками) должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения. Гормональные контрацептивы *Влияние гормональных контрацептивов на эффективность ламотриджина* На фоне применения препарата	*Пациенты с биполярным расстройством* могут испытывать ухудшение симптомов депрессии и/или появление суицидальных мыслей и поведения независимо от того, принимают они или нет препараты для лечения биполярных расстройств. При наблюдении за такими больными необходимо тщательно отслеживать симптомы клинического ухудшения (включая появление новых симптомов) и суицидального поведения, особенно в начале курса лечения и в момент корректировки дозы. Пациенты группы повышенного риска (с суицидальными мыслями или поведением в анамнезе, молодые пациенты, пациенты с нарастанием суицидальных идей по сравнению с началом терапии, пациенты с риском реализации суицидальных мыслей и суицидальными попытками) должны находиться под тщательным наблюдением во время лечения. Гормональные контрацептивы *Влияние гормональных контрацептивов на эффективность*

Старая редакция	Новая редакция
Ламептил® рекомендуется с осторожностью начинать или прекращать принимать *гормональные контрацептивы*, поскольку может потребоваться коррекция дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов* Одновременное применение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о внезапных кровотечениях. Дигидрофолатредуктаза	*ламотриджина* На фоне применения препарата Ламептил® рекомендуется с осторожностью начинать или прекращать принимать *гормональные контрацептивы*, поскольку может потребоваться коррекция дозы ламотриджина (см. раздел «Способ применения и дозы», «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). *Влияние ламотриджина на эффективность гормональных контрацептивов* Одновременное применение ламотриджина и комбинированного гормонального контрацептива (этинилэстрадиол/левоноргестрел) приводит к умеренному повышению клиренса левоноргестрела и изменениям концентрации ФСГ и ЛГ (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). Пациентки должны быть проинформированы о необходимости немедленно сообщать врачу об изменениях в характере менструального цикла, т.е. о

Старая редакция	Новая редакция
Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном применении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, плазменной концентрации фолатов (при применении до 1 года) и эритроцитах (при применении до 5 лет). Почечная недостаточность В исследованиях при применении однократных доз ламотриджина с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, концентрации препарата в плазме существенно не изменялись. Однако есть вероятность кумуляции метаболита глюкуронида; поэтому следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов с почечной недостаточностью. Пациенты, принимающие другие	внезапных кровотечениях. Дигидрофолатредуктаза Ламотриджин является слабым ингибитором дигидрофолатредуктазы, поэтому существует вероятность вмешательства препарата в метаболизм фолатов при его длительном применении. Однако было показано, что ламотриджин не вызывал существенных изменений концентрации гемоглобина, среднего объема эритроцитов, плазменной концентрации фолатов (при применении до 1 года) и эритроцитах (при применении до 5 лет). Почечная недостаточность В исследованиях при применении однократных доз ламотриджина с участием пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности, концентрации препарата в плазме существенно не изменялись. Однако есть вероятность кумуляции метаболита глюкуронида; поэтому следует соблюдать осторожность при применении ламотриджина у пациентов с почечной

Старая редакция	Новая редакция
препараты, содержащие ламотриджин Нельзя применять препарат Ламептил® у пациентов, уже получающих какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации врача. Развитие у детей Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, а также когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей. Меры предосторожности, связанные с эпилепсией Как и при применении других ПЭП, резкая отмена ламотриджина может провоцировать рецидивирующие эпилептические припадки. Если не требуется резкая отмена по причине безопасности препарата (например, вследствие появления кожных высыпаний), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение двух недель. Имеются литературные данные о том, что тяжелые судорожные припадки, в том числе эпилептические, могут приводить к рабдомиолизу, полиорганной недостаточности и к	недостаточностью. Пациенты, принимающие другие препараты, содержащие ламотриджин Нельзя применять препарат Ламептил® у пациентов, уже получающих какие-либо другие препараты, содержащие ламотриджин без консультации врача. Развитие у детей Нет данных о влиянии ламотриджина на рост, половое созревание, а также когнитивное, эмоциональное и поведенческое развитие у детей. Меры предосторожности, связанные с эпилепсией Как и при применении других ПЭП, резкая отмена ламотриджина может провоцировать рецидивирующие эпилептические припадки. Если не требуется резкая отмена по причине безопасности препарата (например, вследствие появления кожных высыпаний), дозу ламотриджина следует снижать постепенно в течение двух недель. Имеются литературные данные о том, что тяжелые судорожные припадки, в том числе эпилептические, могут

Старая редакция	Новая редакция
ДВС-синдрому, иногда со смертельным исходом. Подобные случаи возникали при применении ламотриджина. Возможно клинически значимое увеличение частоты припадков вместо их уменьшения. У пациентов с эпилептическими припадками нескольких типов следует оценивать виды и частоту развития каждого типа припадков. Миоклонические припадки могут усиливаться при применении ламотриджина. Имеются данные о том, что ответная реакция при комбинации с индукторами ферментов меньше, чем при комбинации с неферментными индуцирующими ПЭП. Причина данного явления до настоящего момента неизвестна. У детей при применении ламотриджина для лечения типичных малых эпилептических припадков, эффективность препарата может наблюдаться не у всех пациентов. <u>Меры предосторожности, связанные с биполярным расстройством</u>	приводить к рабдомиолизу, полиорганной недостаточности и к ДВС-синдрому, иногда со смертельным исходом. Подобные случаи возникали при применении ламотриджина. Возможно клинически значимое увеличение частоты припадков вместо их уменьшения. У пациентов с эпилептическими припадками нескольких типов следует оценивать виды и частоту развития каждого типа припадков. Миоклонические припадки могут усиливаться при применении ламотриджина. Имеются данные о том, что ответная реакция при комбинации с индукторами ферментов меньше, чем при комбинации с неферментными индуцирующими ПЭП. Причина данного явления до настоящего момента неизвестна. У детей при применении ламотриджина для лечения типичных малых эпилептических припадков, эффективность препарата может наблюдаться не у всех пациентов.

Старая редакция	Новая редакция
Дети и подростки младше 18 лет Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с сильным депрессивным расстройством и другими психиатрическими нарушениями. Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата. **Условия отпуска** По рецепту.	Меры предосторожности, связанные с биполярным расстройством *Дети и подростки младше 18 лет* Лечение антидепрессантами связано с повышенным риском возникновения суицидальных мыслей и поведения у детей и подростков с сильным депрессивным расстройством и другими психиатрическими нарушениями. Нет необходимости в специальных мерах предосторожности при уничтожении неиспользованного препарата. **Условия отпуска** Отпускают по рецепту.

Руководитель группы поддержки
зарегистрированных продуктов
ЗАО «Сандоз» Слизкова К.Ш.