

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату
ЛАТРИГІЛ
(LATRIGIL)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назви: *lamotrigin*, 6-(2,3-Дихлорфеніл)-1,2,4-тріазин-3,5-діамін;

основні фізико-хімічні властивості: білі або майже білі, круглі, плоскі таблетки з фаскою та відтиском «25», «50», «100» з одного боку;

склад: 1 таблетка містить ламотригіну 25 мг; 50мг; 100мг;

допоміжні речовини: кросповідон, калію ацесульфам, манітол, кремнію діоксид колоїдний безводний, натрію стеарилфумарат, ароматизатор апельсиновий.

Форма випуску. Таблетки дисперговані.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби.

Код АТС N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ламотригін блокує потенціалзалежні натрієві каналці пресинаптичних мембран нейронів і блокує надлишковий викид глютамінової кислоти (амінокислоти, яка відіграє важливу роль у розвитку епілептичних нападів).

Фармакокінетика. Після перорального застосування ламотригін швидко та повністю абсорбується зі шлунково – кишкового тракту. $C_{\text{макс}}$ (максимальна концентрація в плазмі) досягається приблизно за 2,5 години. Ламотригін має лінійний фармакокінетичний профіль при вживанні в дозах до 450 мг, тобто найвищої з випробуваних разових доз. Після вживання їжі час досягнення максимальної концентрації збільшується, але абсорбція залишається незмінною. Ступінь зв'язування ламотригіну з білками плазми – близько 55%. V_b (об'єм розподілу) становить 0,92–1,22 л/кг. Ламотригін піддається інтенсивному метаболізму з утворенням глюкуронідів, може деякою мірою посилювати свій власний метаболізм залежно від дози. Однак нема доказів того, що ламотригін впливає на фармакокінетику інших протисудомних засобів, які піддаються метаболізму за допомогою системи цитохрому P₄₅₀. У дорослих кліренс ламотригіну становить у середньому 39±14 мл/хв. Період напіввиведення ламотригіну становить у середньому 24–35 годин та залежить від супутнього застосування медикаментів. Ламотригін метаболізується до глюкуронідів, які виводяться з сечею. Менше 10% активної речовини виводиться з сечею в незмінному стані. Близько 2% виводиться з фекаліями. Кліренс ламотригіну, розрахований за масою тіла, вище у дітей, ніж у дорослих. У дітей $T_{1/2}$ (час напіврозпаду) зазвичай менший, ніж у дорослих.

Показання для застосування.

- При монотерапії або додатковій терапії парціальних і генералізованих нападів епілепсії, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто у дорослих.

- У складі комбінованої терапії парціальних і генералізованих епілептичних нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто у дітей.

Спосіб застосування та дози.

Дисперговані таблетки Латригил застосовують розжовуючи, ковтаючи цілими, запиваючи достатньою кількістю рідини або перед вживанням розчиняють їх у невеликій кількості води (достатній для покриття таблетки водою).

Після досягнення протиепілептичного ефекту при комбінованій терапії протисудомні лікарські засоби, що застосовувались сумісно з Латригілом, можна відмінити і продовжувати лікування Латригілом як

Інструкцію завантажено з сайту www.dovgolit.com

монотерапією.

Монотерапія:

Дорослим і дітям старше 12 років при монотерапії Латригіл призначають протягом 1 – 2 тижнів у дозі 25 мг на добу, протягом 3 – 4 тижнів по 50 мг на добу. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу слід поступово збільшувати на 50 мг через кожен тиждень. Підтримуюча доза становить 100 – 200 мг/добу в 1 – 2 прийоми. В деяких випадках для досягнення терапевтичного ефекту потрібна доза 500 мг/добу.

Комбінована терапія:

На фоні терапії вальпроатом натрію сумісно з іншими протисудомними засобами або без них Латригіл призначають дорослим протягом 1 – 2 тижнів у дозі 25 мг через день, протягом 3 – 4 тижнів – по 25 мг 1 раз/добу. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна збільшувати на 25 – 50 мг через кожні 1 – 2 тижні. Підтримуюча доза становить 100 – 200 мг/добу у 1 – 2 прийоми.

На фоні терапії протисудомними засобами, що індукують печінкові ферменти (наприклад фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), у поєднанні з іншими протисудомними засобами або без них (за виключенням вальпроату натрію) Латригіл призначають дорослим протягом одного тижня в дозі 50 мг 1 раз/добу протягом 3 – 4 тижнів – по 100 мг/добу в 2 прийоми. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту дозу можна збільшувати максимум на 100 мг через кожні 1 – 2 тижні. Підтримуюча доза становить 200 – 400 мг/добу в 2 прийоми. Деяким пацієнтам для досягнення терапевтичного ефекту може знадобитися доза 700 мг/добу.

Для пацієнтів, котрі приймають протисудомні препарати, взаємодія яких з ламотригіном не відома, слід призначати таку ж схему збільшення доз як і для пацієнтів, котрі приймають ламотригін з вальпроатом натрію.

Діти віком від 2 до 12 років:

Дітям віком від 2 до 12 років для досягнення оптимального терапевтичного ефекту необхідно проводити корекцію режиму дозування відповідно до зміни маси тіла дитини.

На фоні терапії вальпроатом натрію в поєднанні з іншими протисудомними препаратами або без них Латригіл призначають у дозі 0,15 мг/кг протягом 1 – 2 тижнів, протягом 3 – 4 тижнів – по 0,3 мг/кг 1 раз/добу. Для досягнення терапевтичного ефекту доза може бути збільшена на 0,3 мг/кг через кожні 1 – 2 тижні.

Підтримуюча доза становить 1 – 5 мг/кг в 1 – 2 прийоми. Максимальна доза становить 200 мг/добу. На фоні терапії протисудомними засобами, які індукують печінкові ферменти (наприклад фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), у поєднанні з іншими протисудомними засобами або без них (за виключенням вальпроату натрію) Латригіл призначають протягом 1 – 2 тижнів в дозі 0,6 мг/кг в 2 прийоми, протягом 3 – 4 тижнів – по 1,2 мг/кг в 2 прийоми. Для досягнення терапевтичного ефекту доза може бути збільшена на 1,2 мг/кг через кожні 1 – 2 тижні. Підтримуюча доза становить 5 – 15 мг/кг в 1 – 2 прийоми. Максимальна доза становить 400 мг/добу.

Для дітей віком від 2 до 6 років потребується підтримуюча доза, яка відповідає верхній межі вищезазначених рекомендованих доз.

Хворим із печінковою недостатністю початкові дози, а також дози, які призначені при переході на підтримуючу терапію, і підтримуючі дози слід зменшувати в середньому на 50%, у хворих із помірною печінковою недостатністю і на 75% у пацієнтів з важкою печінковою недостатністю.

Побічна дія.

При застосуванні Латригілу як монотерапії можливий розвиток таких побічних ефектів:

З боку ЦНС: порушення рівноваги, дратівливість, агресивність, тремтіння, збудження, сплутаність свідомості, головний біль, підвищена стомлюваність, запаморочення, сонливість, безсоння.

Алергічні реакції: шкірний висип, який звичайно має макуло-папульозний характер, частіше всього виникає на 4 – 6 тижнів після початку лікування і зникає після відміни препарату; в окремих випадках – синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (синдром Лайелла). В більшості випадків вказані синдроми зникали після відміни препарату, однак у деяких хворих

залишалися рубці і відзначалося декілька летальних випадків.

При застосуванні Латригілу як допоміжної терапії до стандартних протисудомних засобів можливий розвиток таких побічних явищ:

З боку травного тракту: диспептичні явища, нудота, блювання.

З боку органів зору: диплопія, кон'юнктивіт.

З боку системи кровотворення: лейкопенія, тромбоцитопенія.

З боку імунної системи: дуже рідко синдром гіперчутливості.

З боку кістково – м'язової системи: біль у суглобах, вовчакоподібний синдром.

Протипоказання.

- Гіперчутливість до ламотригіну або інших складових препарату.
- Гіперчутливість до карбамазепіну або дифеніну (через потенційні перехресні реакції).
- Дитячий вік до 2 років.

Передозування.

Симптоми: при одноразовому прийомі ламотригіну в дозах, які в 10 – 20 разів перевищують максимальні терапевтичні, спостерігались ністагм, атаксія, порушення свідомості і кома.

Лікування: за необхідністю госпіталізація, промивання шлунка і застосування активованого вугілля, проведення відповідної симптоматичної терапії.

Особливості застосування.

Препарат з обережністю призначають хворим із нирковою недостатністю.

При відміні сумісних протисудомних препаратів і продовження лікування Латригілом як монотерапії або при призначенні інших протисудомних засобів на фоні лікування Латригілом, необхідно враховувати їх вплив на фармакокінетику ламотригіну. Не слід перевищувати рекомендовані дози і змінювати схему збільшення доз Латригілу через ризик виникнення шкірних реакцій. Шкірний висип звичайно відзначається протягом перших 8 тижнів від початку лікування ламотригіном і в більшості випадків його прояви незначні. Збільшення ризику виникнення шкірних висипів пов'язано із застосуванням ламотригіну у високих початкових дозах і порушенням рекомендованої схеми збільшення доз при терапії Латригілом, а також із сумісним застосуванням вальпроату натрію, який збільшує період напіввиведення ламотригіну майже в 2 рази. При наявності шкірних висипів слід негайно

оглянути пацієнта і відмінити прийом Латригілу, якщо немає підтвердження, що шкірний висип не пов'язаний із вживанням препарату. Шкірний висип є частиною синдрому гіперчутливості, який проявляється різними загальними симптомами, включаючи гарячку, лімфаденопатію, набряк обличчя, зміни в аналізі крові і порушення функції печінки. Ступінь тяжкості синдрому гіперчутливості може бути різним; у поодиноких випадках відзначається дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові і поліорганна недостатність. Ранні ознаки гіперчутливості (наприклад гарячка, лімфаденопатія) можуть з'явитись навіть за відсутності шкірного висипу. В таких випадках пацієнта слід негайно оглянути і відмінити прийом Латригілу, якщо не встановлено іншої причини прояву цих ознак.

Латригіл є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази і тому при довготривалій терапії він може впливати на метаболізм фолатів. В деяких випадках тяжкі судомні напади, включаючи епілептичний статус, призводять до розвитку рабдоміолізу, поліорганної дисфункції, дисемінованого внутрішньосудинного згортання крові, іноді з летальним кінцем.

Подібні стани відзначаються і на фоні терапії Латригілом.

Жінки, які перорально приймають гормональні контрацептиви на фоні терапії Латригілом, повинні бути під наглядом лікаря щодо змін менструального циклу.

Застосування в педіатричній практиці: клінічні дані щодо безпеки й ефективності застосування у дітей до 2 років відсутні.

Оскільки перші ознаки шкірних висипів у дітей можуть бути помилково прийняті за інфекцію, слід враховувати можливість розвитку побічних реакцій у дітей, у котрих з'являються висипання та

гарячка протягом перших 8 тижнів терапії.

Вплив на здатність керувати автомобілем та іншими механізмами. Індивідуальна реакція на препарат може змінити здатність реагування на зовнішні подразники, тобто зниження здатності до активної участі в дорожньому русі, керуванні машинами та іншими механізмами. Це особливо стосується початку лікування, зміни дозування, переходу на інші ліки або прийому алкоголю під час лікування. Лікування Латригілом вимагає регулярного лікарського спостереження.

Вагітність та лактація: жінки репродуктивного віку перед початком лікування потребують консультації спеціаліста. Якщо жінка планує завагітніти, необхідність в проти епілептичному лікуванні повинна бути переглянута. Слід уникати різкого припинення проти епілептичної терапії, тому що це може призвести до раптових нападів, що можуть мати тяжкі наслідки для матері і її майбутньої дитини. Ризик уроджених вад збільшується у 2 – 3 рази у дітей матерів, які під час вагітності отримували проти епілептичні препарати. Найчастіше вади, про які повідомлялося, це вроджене розщеплення верхньої губи, серцево-судинні вади та дефекти нервової трубки. Якщо лікування ламотригіном під час вагітності є необхідним, рекомендовано призначати найменші можливі терапевтичні дози.

Латригіл є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази. Тому призначення фолієвої кислоти під час вагітності може бути корисним.

Латригіл потрапляє до грудного молока і концентрація в сироватці крові у дитини може бути такою, як і діапазон ефективних концентрацій у матері. Жінкам, які годують груддю препарат можна призначати тільки коли потенційна користь для матері значно перевищує потенційний ризик для дитини. У такому разі слід обов'язково проводити моніторинг можливих побічних ефектів у дитини.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами.

У дітей при прийомі Латригілу сумісно з препаратами, які є індукторами ферментів печінки, такими як карбамазепін і фенітоїн, період напіввиведення ламотригіну становить близько 7 год, при застосуванні з вальпроатом натрію він збільшується приблизно до 40 – 50 год.

У дорослих період напіввиведення ламотригіну зменшується приблизно до 14 год при одночасному прийомі ламотригіну і препаратів, що індують печінкові ферменти, наприклад карбамазепіну і фенітоїну; при застосуванні разом з вальпроатом натрію цей показник збільшується приблизно до 70 год. Ламотригін не впливає на концентрації в плазмі етинілестріадіолу і левоноргестрелу при сумісному прийомі гормональних контрацептивів.

Протисудомні засоби, що індують печінкові ферменти (у т. ч. фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал і примідон), прискорюють метаболізм ламотригіну. Вальпроат натрію сповільнює метаболізм ламотригіну, бо конкурентно метаболізується печінковими ферментами.

Існують повідомлення про запаморочення, атаксію, диплопію, порушення різкості зору і нудоту у пацієнтів, які приймають карбамазепін, після лікування ламотригіном. Ці ефекти звичайно зникають при зниженні дози карбамазепіну.

Умови та термін зберігання. Зберігати в недоступному для дітей місці при температурі не вище 25°C. Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка.

По 10 таблеток у блистері; по 3 блистери в картонній коробці.

Виробник. СТАДА Арцнайміттель АГ.

Адреса. Стадаштрассе 2 - 18, D-61118 Бад Фільбель, Німеччина.