

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування препарату

ЕПІЛЕПТАЛ
(EPILEPTAL)

Загальна характеристика:

міжнародна та хімічна назва: Lamotrigine, 6-(2,3-дихлорфеніл)-1,2,4-тріазин-3,5-діамін;

основні фізико-хімічні властивості: таблетки по 25 мг та 100 мг – круглої форми з двоопуклою поверхнею, блідо-жовтого кольору; таблетки по 50 мг - круглої форми, плоскоциліндричні з рискою і фаскою, блідо-жовтого кольору. На поверхні таблеток допускаються незначні мармуровість та вкраплення;

склад: 1 таблетка містить 25 мг, 50 мг або 100 мг ламотриджину в перерахуванні на 100% речовину;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна 101, натрію крохмальгліколят, повідон (25), заліза оксид жовтий, магнію стеарат.

Форма випуску. Таблетки.

Фармакотерапевтична група. Протиепілептичні засоби. Код АТС N03A X09.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Ламотриджин блокує потенціалзалежні натрієві канали пресинаптичних мембран нейронів у фазі повільної інактивації. Пригнічує надлишкове вивільнення нейромедіаторів, головним чином глутамінової кислоти – «збуджуючої» амінокислоти, яка відіграє ключову роль у розвитку епілептичних нападів.

Фармакокінетика. Після застосування внутрішньо швидко і повністю всмоктується з шлунково-кишкового тракту. Максимальна концентрація в плазмі досягається приблизно через 2,5 години, час її досягнення може збільшуватися після приймання їжі без зміни ступеня абсорбції. Має лінійний фармакокінетичний профіль при прийманні до 450 мг. Зв'язування з білками плазми – близько 55%. Об'єм розподілу – 0,92–1,22 л/кг. Метаболізується в печінці за участю ферменту глюкуронілтрансферази з утворенням N-глюкуроніду. Кліренс у дорослих становить у середньому 39–14 мл/хв, період напіввиведення – 29 годин незалежно від дози препарату. Проникає в грудне молоко в концентрації, яка досягає 40–60% від концентрації в плазмі крові. Виводиться головним чином у вигляді метаболітів (глюкуронідів) та частково (менш 10%) у незмінному вигляді з сечею, близько 2% – з фекаліями.

При одночасному прийманні з препаратами, що індукують мікосомальні окислювальні ферменти печінки, період напіввиведення скорочується приблизно до 14 годин, при сполученні з препаратами вальпроєвої кислоти (інгібують мікосомальні окислювальні ферменти печінки) – зростає до 70 годин. Ламотриджин не впливає на фармакокінетику інших протиепілептичних препаратів.

У дітей до 12 років кліренс ламотриджину, розрахований за масою тіла, вище, ніж у дорослих, період напіввиведення менше. Найбільш високий кліренс у дітей до 5 років. У молодих і літніх пацієнтів істотних відмінностей кліренса не спостерігається.

У пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю середні значення кліренса становлять 0,42 мл/хв/кг, у пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі – 0,33 мл/хв/кг між сеансами гемодіалізу та 1,57 мл/хв/кг під час гемодіалізу; середні значення періоду напіввиведення – 42,9 годин, 57,4 та 13 годин, відповідно. Протягом 4-годинного сеансу гемодіалізу виводиться близько 20% ламотриджину.

У пацієнтів з порушеннями функції печінки легкого, середнього та тяжкого ступеня (класи А, В і С за Чайлд-Пью) середні значення кліренсу становлять 0,31, 0,24 та 0,1 мл/хв/кг, відповідно.

Показання для застосування. Епілепсія.

Епілепсія у дорослих та дітей віком старше 12 років (монотерапія або як додатковий засіб терапії, зокрема, парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані із синдромом Леннокса-Гасто). Епілепсія у дітей віком до 12 років (як додатковий засіб

терапії, зокрема парціальних та генералізованих нападів, включаючи тоніко-клонічні напади, а також напади, пов'язані з синдромом Леннокса-Гасто). Біполярні розлади з переважно депресивними фазами у пацієнтів старше 18 років.

Спосіб застосування та дози. Призначають внутрішньо, незалежно від вживання їжі. Дозу, частоту та тривалість застосування підбирають індивідуально залежно від виду протиепілептичної терапії, віку пацієнта, наявності супутніх захворювань та клінічного ефекту. При будь-якій зміні виду терапії (відміна або приєднання інших психотропних препаратів) слід брати до уваги можливість зміни фармакокінетики Епілепталу.

Напади при епілепсії та синдромі Леннокса-Гасто

Дорослі та діти старше 12 років

Монотерапія. Протягом перших 2 тижнів призначають 25 мг 1 раз на добу, протягом наступних 2 тижнів – 50 мг 1 раз на добу. Далі добову дозу підвищують кожні 1–2 тижні на 50–100 мг до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайно підтримуюча терапевтична доза становить 100–200 мг/добу в 1–2 приймання. Максимальна добова доза – 500 мг.

Комбінована терапія. При спільному застосуванні з препаратами вальпроєвої кислоти у сполученні з іншими протиепілептичними препаратами (які інгібують мікосомальні окислювальні ферменти печінки або з невідомим характером взаємодії з ламотриджиним, наприклад, літієм, бупропіоном) або без них протягом перших 2 тижнів призначають 25 мг через день, протягом наступних 2 тижнів – 25 мг щодня 1 раз на добу. Далі добову дозу підвищують на 25–50 мг кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайно підтримуюча терапевтична доза становить 100–200 мг/добу в 1–2 приймання.

При спільному застосуванні з протиепілептичними препаратами, які індукують мікосомальні окислювальні ферменти печінки (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон), протягом перших 2 тижнів призначають 50 мг 1 раз на добу, протягом наступних 2 тижнів – 100 мг в 2 прийоми на добу. Далі добову дозу підвищують на 100 мг кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайно підтримуюча терапевтична доза становить 200–400 мг/добу в 1–2 прийоми. Максимальна добова доза – 700 мг.

Діти віком від 2 до 12 років.

Для дітей віком від 2 до 12 років, у яких епілепсія виявлена вперше, починати лікування з монотерапії Епілепталом не рекомендується. Після досягнення протисудомного ефекту за допомогою комбінованої протиепілептичної терапії одночасно застосовані з Епілепталом препарати можна відмінити. Для досягнення оптимального терапевтичного ефекту слід систематично корегувати дозу для дітей залежно від зміни маси тіла дитини. Якщо розрахована доза препарату відповідає неповним таблеткам, слід приймати меншу кількість таблеток. Якщо розрахована доза препарату відповідає ½ таблетки, допускається застосування 1 таблетки через день. Якщо розрахована доза препарату менше ½ таблетки, слід застосовувати таблетки з меншим дозуванням ламотриджину.

Комбінована терапія. При спільному застосуванні з препаратами вальпроєвої кислоти у сполученні з іншими протиепілептичними препаратами (які інгібують мікосомальні окислювальні ферменти печінки або з невідомим характером взаємодії з ламотриджиним, наприклад, літієм, бупропіоном) або без них протягом перших 2 тижнів призначають 0,15 мг/кг маси тіла 1 раз на добу, протягом наступних 2 тижнів – 0,3 мг/кг маси тіла 1 раз на добу. Далі добову дозу підвищують максимально на 0,3 мг/кг маси тіла кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайно підтримуюча терапевтична доза становить 1–5 мг/кг/добу в 1–2 прийоми. Максимальна добова доза – 200 мг.

При спільному застосуванні з протиепілептичними препаратами, які індукують мікосомальні окислювальні ферменти печінки (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон), протягом перших 2 тижнів призначають 0,6 мг/кг маси тіла в 2 прийоми на добу, протягом наступних 2 тижнів – 1,2 мг/кг маси тіла в 2 прийоми на добу. Далі добову дозу підвищують на 1,2 мг/кг маси тіла кожні 1–2 тижні до досягнення оптимального терапевтичного ефекту. Звичайно підтримуюча терапевтична доза становить 5–15 мг/кг маси тіла на добу в 2 прийоми. Максимальна добова доза – 400 мг.

Біполярні розлади з переважно депресивними фазами у пацієнтів старше 18 років

Режим дозування у пацієнтів молодше 18 років не встановлений.

При монотерапії або при спільному застосуванні з препаратами з невідомим характером взаємодії з

Епілепталом (наприклад, літієм, бупропіоном) протягом перших 2 тижнів призначають 25 мг 1 раз на добу, протягом наступних 2 тижнів – 50 мг на добу в 1–2 прийоми, на 5 тижні – 100 мг на добу в 1–2 прийоми. Підтримуюча терапевтична доза на 6 тижні становить в середньому 200 мг (100–400 мг) на добу в 1–2 прийоми.

При спільному застосуванні з препаратами, які інгібують мітосомальні окислювальні ферменти печінки (наприклад, препарати вальпроєвої кислоти), протягом перших 2 тижнів призначають 25 мг через день, протягом наступних 2 тижнів – 25 мг 1 раз на добу, протягом 5 тижня – 50 мг на добу в 2 прийоми. Підтримуюча терапевтична доза на 6 тижні звичайно становить 100 мг на добу в 1–2 прийоми. Максимальна добова доза – 200 мг.

При спільному застосуванні з препаратами, які індукують мітосомальні окислювальні ферменти печінки (наприклад, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон), протягом перших 2 тижнів призначають 50 мг 1 раз на добу, протягом наступних 2 тижнів – 100 мг на добу в 2 прийоми, протягом 5 тижня – 200 мг на добу в 2 прийоми. Підтримуюча терапевтична доза на 6 тижні звичайно становить 300 мг на добу в 2 прийоми. При необхідності на 7 тижні призначають 400 мг/добу в 2 прийоми.

У випадку комбінованої терапії при досягненні необхідної підтримуючої дози ламотриджину інші психотропні препарати можуть бути відмінені з урахуванням можливості зміни фармакокінетики ламотриджину. Після відміни препаратів з невідомим механізмом взаємодії з ламотриджином слід зберігати підтримуючу дозу в середньому 200 мг/добу (100–400 мг) в 2 прийоми.

Після відміни препаратів, які інгібують мітосомальні окислювальні ферменти печінки (у тому числі препарати вальпроєвої кислоти), на 1 тижні слід збільшити початкову підтримуючу дозу ламотриджину, але не більше ніж на 100 мг. При стандартній початковій підтримуючій дозі 100 мг/добу протягом перших 3 тижнів після відміни комбінованої терапії призначають по 200 мг/добу в 2 прийоми. При необхідності після 3 тижнів доза може бути збільшена до 400 мг/добу.

Після відміни препаратів, які індукують мітосомальні окислювальні ферменти печінки, Епілептал звичайно призначають:

- при початковій підтримуючій дозі 200 мг/добу – на першому тижні 200 мг/добу, на другому тижні – 150 мг/добу, на третьому тижні і далі – 100 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 300 мг/добу – на першому тижні 300 мг/добу, на другому тижні – 225 мг/добу, на третьому тижні і далі – 150 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 400 мг/добу – на першому тижні 400 мг/добу, на другому тижні – 300 мг/добу, на третьому тижні і далі – 200 мг/добу.

Для оптимізації терапії біполярних порушень до монотерапії Епілепталом можна приєднувати додатково інші психотропні препарати з урахуванням можливості зміни фармакокінетики ламотриджину. У випадку приєднання препаратів з невідомим механізмом взаємодії з ламотриджином слід зберігати підтримуючу дозу в середньому 200 мг/добу (100–400 мг) в 2 прийоми.

У випадку приєднання препаратів, які інгібують мітосомальні окислювальні ферменти печінки (в тому числі препарати вальпроєвої кислоти), Епілептал призначають:

- при початковій підтримуючій дозі 200 мг/добу – 100 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 300 мг/добу – 150 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 400 мг/добу – 200 мг/добу.

У випадку приєднання препаратів, які індукують мітосомальні окислювальні ферменти печінки, Епілептал звичайно призначають:

- при початковій підтримуючій дозі 100 мг/добу – на першому тижні 100 мг/добу, на другому тижні – 150 мг/добу, на третьому тижні і далі – 200 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 150 мг/добу – на першому тижні 150 мг/добу, на другому тижні – 225 мг/добу, на третьому тижні і далі – 300 мг/добу;
- при початковій підтримуючій дозі 200 мг/добу – на першому тижні 200 мг/добу, на другому тижні – 300 мг/добу, на третьому тижні і далі – 400 мг/добу.

Побічна дія. *З боку нервової системи:* часто (1%) – дратівливість, тривожність, головний біль, запаморочення, утом, сонливість, безсоння, порушення рівноваги, тремор, ністагм, атаксія; нечасто (1%) – агресивність; рідко (0,1%) – посіпування, галюцинації, сплутаність свідомості, збудження,

рухові розлади, екстрапірамідні розлади, хореоатетоз, почастишення судомних нападів. *З боку системи травлення:* часто (1%) – нудота, блювання, діарея; рідко (0,1%) – підвищення активності печінкових трансамінз, порушення функції печінки, печінкова недостатність. *Алергічні реакції:* синдром гіперчутливості з такими проявами як гарячка, лімфаденопатія, набряк обличчя, гематологічні порушення, ураження печінки, шкірні висипи різної тяжкості, поліорганна недостатність, дисеміноване внутрішньосудинне згортання крові. *Дерматологічні реакції:* часто (1%) – шкірний висип (в основному макуло-папульозний) з можливим утворенням рубців; рідко (0,1%) – мультиформна ексудативна еритема, а також потенційно загрозливі для життя пацієнта синдром Стівенса-Джонсона і токсичний епідермальний некроліз (синдром Лаелла). *З боку системи кровотворення:* рідко (0,1%) – нейтропенія, лейкопенія, анемія, тромбоцитопенія, панцитопенія, апластична анемія, агранулоцитоз. *З боку органа зору:* часто (1%) – диплопія, нечіткість зору, кон'юнктивіт. *З боку кістково-м'язової системи:* часто (1%) – артралгії, болі в попереку; рідко (0,1%) – вовчакоподібний синдром. *Інші:* рабдоміоліз.

Протипоказання. Підвищена чутливість до компонентів препарату, вагітність, період лактації, дитячий вік до 2 років.

Передозування. *Симптоми:* запаморочення, головний біль, сонливість, блювання, ністагм, атаксія, порушення свідомості, кома. *Лікування:* промивання шлунка, призначення активованого вугілля, госпіталізація пацієнта з проведенням дезінтоксикаційної терапії.

Особливості застосування. Початкова доза препарату та швидкість її підвищення не повинні перевищувати рекомендовані інструкцією через ризик прояву шкірного висипу. Корекція режиму дозування у літніх пацієнтів (старше 65 років) не потрібна. При наявності у пацієнтів порушень функції печінки помірного і важкого ступеня початкову, зростаючу і підтримуючу дози слід зменшити приблизно на 50% та 75% з урахуванням клінічного ефекту.

З особливою обережністю призначають препарат при нирковій недостатності через ризик накопичення метаболіту – глюкуроніду ламотриджину. При термінальній стадії ниркової недостатності початкова доза ламотриджину розраховується відповідно до стандартної схеми призначення протиепілептичного препарату. Для пацієнтів з значним зниженням функції нирок може бути рекомендоване зниження підтримуючої дози.

Клінічних даних про застосування Епілепталу у вагітних та в період лактації недостатньо. Епілептал є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, що обумовлює потенційний ризик розвитку уроджених дефектів у плоду. Епілептал проникає в грудне молоко. У деяких дітей, що вигодовуються груддю, рівень ламотриджину в крові досягав терапевтичного.

Шкірний висип звичайно з'являється в перші 4–8 тижнів від початку застосування ламотриджину. В більшості випадків шкірний висип виражений незначно, виявляється незалежно від прийнятої дози і є проявом синдрому гіперчутливості. Разом з тим відзначені кілька серйозних випадків (< 0,1%), що потребували госпіталізації пацієнта та відміни препарату (синдроми Стівенса-Джонсона та Лаелла, для яких характерна дозозалежність). Ранні ознаки гіперчутливості (гарячка, лімфаденопатія та ін.) можуть виявлятися і при відсутності шкірного висипу. Застосування Епілепталу в цьому випадку слід відмінити, якщо немає іншої очевидної причини появи цих симптомів.

Раптова відміна препарату у хворих на епілепсію може супроводжуватись почастищенням нападів («синдром відміни»). За винятком тих випадків, коли стан пацієнта вимагає термінової відміни препарату (синдром гіперчутливості), дозу слід знижувати поступово, протягом 2 тижнів. Під час клінічних досліджень Епілепталу у пацієнтів з біполярними розладами раптова відміна препарату не спричиняла підвищення частоти або тяжкості побічних реакцій. У цих хворих препарат можна відмінити відразу.

Ламотриджин є слабким інгібітором дигідрофолатредуктази, тому теоретично може впливати при тривалому застосуванні на метаболізм фолатів. Проте у клінічних дослідженнях навіть при тривалому застосуванні ламотриджин не спричиняв серйозних змін вмісту гемоглобіну, середнього об'єму формених елементів крові, концентрації фолатів у сироватці (застосування до 1 року) або еритроцитів

(застосування до 5 років).

В період застосування препарату пацієнтам необхідно утримуватись від занять потенційно небезпечними видами діяльності, що вимагають підвищеної концентрації уваги та швидкості психомоторних реакцій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами. Препарати вальпроєвої кислоти сповільнюють метаболізм Епілепталу, підвищуючи період його напіввиведення до 70 годин у дорослих та до 45–55 годин у дітей. Фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал, примідон, парацетамол прискорюють метаболізм Епілепталу, скорочуючи період його напіввиведення в 2 рази. Одночасне застосування з карбамазепіном підвищує частоту таких побічних реакцій, як запаморочення, атаксія, диплопія, нечіткість зору, нудота, що проходять при зниженні дози карбамазепіну. При одночасному застосуванні Епілепталу (100 мг/добу) з безводним глюконатом літію (2 г, 2 рази/добу, 6 днів) фармакокінетика літію не порушується. Повторне приймання бупропіону не чинить значного впливу на фармакокінетику Епілепталу, незначно підвищуючи концентрацію метаболіту – глюкуроніду лаотриджину.

Умови та термін зберігання. Зберігати в сухому, захищеному від світла та недоступному для дітей місці при температурі не вище 25⁰С.

Термін придатності – 2 роки.

Умови відпуску. За рецептом.

Упаковка. По 10 таблеток у контурних чарункових упаковках, по 3 упаковки в пачках.

Виробник. ВАТ «Фармак».

Адреса. 04080, м. Київ, вул. Фрунзе, 63.