

Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Фармация комитеті төрағасының
2018 жылғы “29” тамыз
№ N016726, , 2018 жылғы «11»
қыркүйек № N 016943, №
N016945, № N016946 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

**Дәрілік затты медициналық қолдану
жөніндегі нұсқаулық
Ламиктал®**

Саудалық атауы
Ламиктал®

Халықаралық патенттелмеген атауы
Ламотриджин

Дәрілік түрі
5 мг, 25 мг, 50 мг, 100 мг шайнайтын таблеткалар

Құрамы
белсенді зат - 5 мг, 25 мг, 50 мг немесе 100 мг ламотриджин,
қосымша заттар: кальций карбонаты, орнын алмастыруы төмен
гидроксипропилцеллюлоза, алюминий магний силикаты, натрий крахмалы гликоляты, А
типі; повидон К30, натрий сахарині, магний стеараты, қара қарақат хош иістендіргіші
502.009/AP 0551

Сипаттамасы

5 мг таблеткалар

Ақ немесе ақ дерлік түсті, қара қарақат иісі бар, ұзынша, екі жақ беті дөңес, бір жақ бетінде «5» және басқа жақ бетінде «GS CL2» өрнегі бар таблеткалар. Аздаған теңбілдер байқалуы мүмкін.

25 мг таблеткалар

Ақ немесе ақ дерлік түсті, қара қарақат иісі бар, жиектер дөңгеленген шаршы түріндегі, бір жақ бетінде «25» және басқа жақ бетінде «GSCL5» өрнектері бар таблеткалар. Аздаған теңбілдер байқалуы мүмкін.

50 мг таблеткалар

Ақ немесе ақ дерлік түсті, қара қарақат иісі бар, жиектер дөңгеленген шаршы түріндегі, бір жақ бетінде «50» және басқа жақ бетінде «GSCL7» өрнектері бар таблеткалар. Аздаған теңбілдер байқалуы мүмкін.

100 мг таблеткалар

Ақ немесе ақ дерлік түсті, қара қарақат иісі бар, жиектер дөңгеленген шаршы түріндегі, бір жақ бетінде «100» және басқа жақ бетінде «GSCL7» өрнектері бар таблеткалар. Аздаған теңбілдер байқалуы мүмкін.

Фармакотерапиялық тобы

Жүйке жүйесі. Эпилепсияға қарсы препараттар. Эпилепсияға қарсы басқа да препараттар. Ламотриджин.

АТХ коды N03AX09

Фармакологиялық қасиеттері

Фармакокинетикасы

Абсорбциясы

Ламотриджин ішектен тез және толық сіңеді. Плазмада ең жоғары концентрацияға препаратты ішке қабылдағаннан кейін шамамен 2,5 сағаттан соң жетеді. Ең жоғары концентрацияға жету уақыты тамақ ішкеннен кейін сәл артады, бірақ абсорбция деңгейі өзгермеген күйінде қалады. 450 мг дейінгі дозаны қабылдағанда фармакокинетикасы дозаға байланысты сипатта болады.

Таралуы

Ламотриджиннің плазма ақуыздарымен байланысу дәрежесі – 55%-ға жуық, бұл плазмалық протеиндердің алмасуымен байланысты уыттылыққа ықпал етуі мүмкін екендігін айғақтайды. Таралу көлемі – 0,92-1,22 л/кг.

Метаболизмі

Ламотриджиннің метаболизміне глюкуронилтрансфераза ферменті қатысады. Ламотриджин дозаға байланысты өзінің метаболизмін біршама дәрежеде күшейтуі мүмкін. Дегенмен, ламотриджиннің эпилепсияға қарсы басқа препараттардың фармакокинетикасына және P₄₅₀ цитохромы жүйесі арқылы метаболизденетін басқа препараттар арасында өзара әрекеттесуге ықпалы анықталған жоқ.

Шығарылуы

Ересектерде ламотриджиннің клиренсі орта есеппен 30 мл/мин (39±14 мл/мин) құрайды. Ламотриджин глюкуронидтерге дейін метаболизденеді, олар несеппен бірге шығарылады. Препараттың 10%-дан азы несеппен бірге өзгермеген күйінде, 2%-ға жуығы нәжістермен бірге бөлініп шығады. Клиренсі және жартылай шығарылу кезеңі дозаға байланысты емес. Ламотриджиннің жартылай шығарылу кезеңі (T_{1/2}) орта есеппен 33 сағатты (24-тен 35 сағатқа дейін) құрайды және препараттарды қатар қолдануға байланысты. Сонымен, карбамазепинмен және фенитоинмен бірге тағайындағанда жартылай шығарылу кезеңі 14 сағатқа дейін азаяды және вальпроатпен бірге тағайындағанда 70 сағатқа дейін артады.

Жильбер синдромы бар пациенттерге жүргізілген зерттеулерде орташа клиренсі, бақыланатынмен салыстырғанда, 32%-ға төмендеді, бірақ мәндері жалпы популяциядағы ауқым шегінде болды.

Балалар

Балаларда дене салмағы бойынша есептелген ламотриджин клиренсі ересектерге қарағанда, жоғары; ол 5 жасқа дейінгі балаларда өте жоғары. Балаларда ламотриджиннің жартылай шығарылу кезеңі ересектерге қарағанда әдетте қысқа. Сонымен, орташа көрсеткіштері карбамазепин және фенитоин сияқты энзим-индукцияланатын препараттармен бірге тағайындағанда 7 сағатқа жуықты құрайды, және вальпроатпен бірге тағайындағанда 45-50 сағатты құрайды.

Егде жастағы пациенттер

Қолда бар деректер егде жастағы науқастарда, жас пациенттермен салыстырғанда, ламотриджин клиренсінде маңызды айырмашылықтардың жоқтығын көрсетеді.

Бүйрек функциясы бұзылған пациенттер

Бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігі бар пациенттер үшін және гемодиализде жүрген пациенттер үшін ламотриджин клиренсінің орташа мәндері 0,42 мл/мин/кг (бүйрек функциясының созылмалы жеткіліксіздігінде), 0,33 мл/мин/кг (гемодиализ сеанстары арасында) және 1,57 мл/мин/кг (гемодиализ кезінде) құрайды. Жартылай шығарылуының орташа кезеңі, бүйрек функциясы қалыпты пациенттердегі 26,2 сағатпен салыстырғанда, сәйкесінше, 42,9 сағатты, 57,4 сағатты және 13,0 сағатты құрайды. 4 сағаттық гемодиализ сеансы кезінде организмнен 20%-ға жуық (5,6 – 35,1%) ламотриджин шығарылады. Сондықтан бүйрек функциясы бұзылған кезде ламотриджиннің бастапқы дозасы эпилепсияға қарсы препаратты тағайындаудың стандартты сызбасына сәйкес есептеледі.

Бауыр функциясы бұзылған пациенттер

Ламотриджин клиренсінің орташа көрсеткіштері бауыр функциясының жеңіл, орташа және ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью шкаласы бойынша А, В және С класы) бұзылулары бар пациенттерде, бауыр функциясы қалыпты пациенттердегі 0.34 мл/мин/кг салыстырғанда, сәйкесінше, 0.31, 0.24 және 0.10 мл/мин/кг құрайды.

Жалпы алғанда, ламотриджиннің дозасы бауыр функциясының орташа дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттердің 50%-ға және бауыр функциясының ауыр дәрежедегі жеткіліксіздігі бар пациенттерде 75%-ға төмендетілуі тиіс. Бастапқы және арттырылатын дозасы өткізіліп жатқан емге клиникалық жауабына байланысты түзетілуі тиіс.

Фармакодинамикасы

Ламиктал® препараты нейрондардың пресинапстық жарғақшаларының потенциал-тәуелді натрий өзектерінің блокаторы болып табылады. Ламиктал® препараты нейрондардың тұрақты қайталанатын белсенділенуін басады және эпилепсиялық ұстамалардың дамуында маңызды рөлді атқаратын нейромедиатордың – глутаматтың босап шығуын тежейді.

Биполярлық бұзылыстарда ламотриджиннің емдік әсерін қаптамасыз ететін механизмдер анықталған жоқ. Натрий өзектерінің кедергілерінен өзара әрекеттесу болады деп болжам жасалады.

Қолданылуы

Эпилепсия

Ересектер және 13 жастан асқан жасөспірімдер:

- тонико-клоникалық құрысуларды қоса, парциальді және жайылған ұстамаларда қосымша немесе монотерапия ретінде
- Леннокс-Гасто синдромымен байланысты құрысулар: қосымша ем құрамында, бірақ эпилепсияға қарсы бастапқы препарат (ЭҚП) ретінде де пайдаланылуы мүмкін.

2-ден 12 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер:

- тонико-клоникалық құрысуларды және Леннокс-Гасто синдромымен байланысты құрысуларды қоса, парциальді және жайылған эпилепсиялық ұстамаларда қосымша ем ретінде
- әдеттегі абсанстарда монотерапия ретінде.

Биполярлық бұзылыстар

18 жастан асқан ересектер

- көбінесе депрессиялық көріністерді басынан кешіретін биполярлық бұзылыстары бар пациенттерде депрессиялық көріністердің профилактикасында.

Ламиктал жедел маниакальді немесе депрессиялық көріністерді емдеу үшін қолданылмайды.

Қолдану тәсілі және дозалары

Ламиктал® препаратының шайнайтын таблеткаларын шайнауға, судың аздаған (таблетканың барлық жерін жабу үшін жеткілікті) мөлшерінде ерітуге немесе сумен ішіп жұтуға болады.

Эпилепсия

Ересектерде және 13 жастан асқан жасөспірімдерде монотерапия

Ламиктал® препаратының монотерапиядағы ең жоғары бастапқы тәуліктік дозасы 2 апта бойы тәулігіне бір рет қабылданатын 25 мг құрайды, әрі қарай дозаны әрбір 1-2 апта сайын, оңтайлы емдік әсерге жеткізгенге дейін және оңтайлы демеуші дозаға жеткізгенге дейін ең жоғары дегенде 50-100 мг-ге арттырған жөн. Стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі рет қабылданатын 100-200 мг құрайды. Кейбір пациенттерде емдік әсерге қол жеткізу үшін Ламиктал® препаратының қажетті дозасы тәулігіне 500 мг құрайды.

Ересектерде және 13 жастан асқан жасөспірімдерде біріктірілген ем

Ламиктал® препаратымен және вальпроатпен эпилепсияға қарсы басқа препараттарды (ЭҚП) біріктіріп немесе онсыз емдеу

Вальпроатты басқа ЭҚП-пен біріктіріп немесе онсыз қабылдап жүрген пациенттер үшін Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы күнара 25 мг, әрі қарай 2 апта бойы тәулігіне бір рет 25 мг құрайды. Содан кейін оңтайлы емдік әсерге қол жеткізгенге дейін дозаны әрбір 1-2 аптада тәулігіне ең жоғары дегенде 25-50 мг-ге арттырған жөн. Стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі қабылданатын 100-200 мг құрайды.

Ламиктал® препараты мен эпилепсияға қарсы басқа препараттарды (вальпроаттан басқа), бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттарды (мысалы, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир) біріктіріп емдеу

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы тәулігіне бір рет 50 мг, әрі қарай 2 апта бойы тәулігіне екі қабылдауға бөлінген 100 мг құрайды. Содан кейін оңтайлы емдік әсерге қол жеткізгенге дейін доза әрбір 1-2 аптада тәулігіне ең жоғары 100 мг-ге арттырылады. Стандартты демеуші доза тәулігіне екі рет қабылданатын 200-400 мг құрайды. Кейбір пациенттерде емдік әсерге қол жеткізу үшін тәулігіне 700 мг қажет болуы мүмкін.

Ламиктал® препаратымен бауыр ферменттеріне маңызды тежегіш әсер бермейтін басқа медициналық препараттарды біріктіріп емдеу

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы тәулігіне бір рет 25 мг, әрі қарай 2 апта бойы тәулігіне 50 мг құрайды. Содан кейін оңтайлы емдік әсерге қол жеткізгенге дейін дозаны әрбір 1-2 аптада тәулігіне ең жоғары 50-100 мг-ге арттырған жөн. Оңтайлы емдік әсерге қол жеткізгенге дейін препарат дозасы әрбір 1-2 апта сайын ең жоғары 50-100 мг-ге дейін арттырылуы мүмкін. Стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі рет қабылданатын 100-200 мг құрайды.

1-кесте. Ересектерде және 13 жасстан асқан жасөспірімдерде эпилепсияны емдеуде Ламиктал® препаратын дозалау режимі

Емдік сызбасы	1+2-ші апта	3+4-ші апта	Стандартты демеуші доза
<u>Монотерапия</u>	25 мг/тәу (күніне бір рет)	50 мг/тәу (күніне бір рет)	Тәулігіне 100 – 200 мг (күніне бір немесе екі рет) Оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін доза әрбір 1-2 апта сайын 50-100 мг-ге арттырылады.
<u>Вальпроатпен біріктірілген ем</u>			
Осы дозалау режимі басқа дәрілік заттарды қабылдауға қарамай, вальпроатпен біріктіріп пайдаланылады.	Тәулігіне 12,5 мг (немесе күнара 25 мг-ден)	Тәулігіне 25 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 100 – 200 мг (күніне бір немесе екі рет) Оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін доза әрбір 1-2 апта сайын 25-50 мг-ге арттырылады.
<u>Эпилепсияға қарсы басқа препараттармен (вальпроатты қоспағанда) және бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттармен біріктіріп емдеу</u>			
Біріктірілген ем (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир)	Тәулігіне 50 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 100 мг (күніне екі рет)	Тәулігіне 200 – 400 мг (күніне екі рет) Оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін доза әрбір 1-2 апта сайын 100 мг-ге арттырылады.
<u>Бауырлық ферменттерге ықпалын тигізбейтін басқа препараттармен біріктіріп емдеу</u>			
Осы дозалау режимі бауыр ферменттеріне маңызды тежегіш әсер бермейтін басқа медициналық препараттарды қабылдаған кезде пайдаланылады	Тәулігіне 25 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 50 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 100 – 200 мг (күніне бір немесе екі рет) Оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін доза әрбір 1-2 апта сайын 25-50 мг-ге арттырылады.
<u>Басқа препараттар</u> Ламиктал® препаратымен өзара әрекеттесуі белгісіз құрысуларға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерге, Ламиктал® препаратын натрий вальпроатымен бірге қабылдап жүрген пациенттердегідей дозаны арттыру сызбасын қолдану ұсынылады.			

Бөртпенің пайда болуына жол бермеу үшін бастапқы және кейінгі дозалар ұсынылғаннан арттырылмауы тиіс.

2-ден 12 жасқа дейінгі балалар

Ламиктал® препаратының дозасы нәрестенің салмағына байланысты.

Әдеттегі абсанстарға Ламиктал® препаратымен монотерапия

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы күніне бір немесе екі қабылданатын 0,3 мг/кг құрайды; әрі қарай – сондай-ақ келесі 2 апта бойы күніне бір немесе екі қабылданатын 0,6 мг/кг. Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін күніне ең жоғары 0,6 мг/кг дейін арттырылуы мүмкін. Стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі қабылданатын 1-10 мг/кг құрайды.

Бөртпенің пайда болуына жол бермеу үшін бастапқы доза және кейінгі дозалар ұсынылған шамадан асырылмауы тиіс.

2-ден 12 жасқа дейінгі балаларда эпилепсияны біріктіріп емдеу

Ламиктал® препаратымен және вальпроатпен бірге эпилепсияға қарсы басқа препараттармен біріктіріп немесе онсыз емдеу

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы күніне бір рет қабылданатын 0,15 мг/кг құрайды, әрі қарай – әрбір 2 апта бойы күніне бір қабылданатын 0,3 мг/кг. Содан кейін оңтайлы емдік әсерге қол жеткізгенге дейін доза әрбір 1-2 апта сайын тәулігіне ең жоғары 0,3 мг-ге арттырылуы тиіс, сонымен қатар стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі қабылданатын 1-5 мг/кг құрайды. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 200 мг.

Ламиктал® препаратын эпилепсияға қарсы басқа препараттармен (вальпроатты қоспағанда) және бауыр ферменттерін индукциялайтын дәрілік препараттармен біріктіріп емдеу

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы тәулігіне екі қабылданатын 0,6 мг/кг құрайды; әрі қарай – 2 апта бойы күніне екі қабылданатын 1,2 мг/кг. Содан кейін дозаны оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын 1,2 мг/кг дейін арттырған жөн. Стандартты демеуші доза тәулігіне екі қабылданатын 5-15 мг/кг құрайды. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 400 мг.

Ламиктал® препаратын бауыр ферменттеріне маңызды тежегіш әсерін тигізбейтін басқа медициналық препараттармен біріктіріп емдеу

Ламиктал® препаратының бастапқы дозасы 2 апта бойы күніне бір немесе екі қабылданатын 0,3 мг/кг құрайды; әрі қарай – келесі 2 апта бойы күніне бір немесе екі қабылданатын 0,6 мг/кг. Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын күніне ең жоғары 0,6 мг/кг дейін арттырылуы мүмкін. Стандартты демеуші доза тәулігіне бір немесе екі қабылданатын 1-10 мг/кг құрайды. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 200 мг.

2-ден 6 жасқа дейінгі балалар үшін демеуші дозаны тағайындағанда ұсынылған дозалау шегінде ең жоғары дозаларды қолдану ұсынылады.

2-кесте. 2-ден 12 жасқа дейінгі балаларда эпилепсияны емдеуде Ламиктал® препаратын дозалау режимі

<i>Емдік сызбасы</i>	<i>1+2-ші апта</i>	<i>3+4-ші апта</i>	<i>Стандартты демеуші доза</i>
<u>Әдеттегі абсанстарда монотерапия</u>	Тәулігіне 0,3 мг/кг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 0,6 мг/кг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 1-10 мг/кг (күніне бір немесе екі рет) Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын ең жоғары дегенде күніне 0,6 мг/кг арттырылуы мүмкін. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 200 мг.
<u>Вальпроатпен біріктіріп емдеу</u>			

Осы дозалау режимі, басқа дәрілік заттарды қабылдауға қарамай, вальпроатпен біріктіріп пайдаланылады	Тәулігіне 0,15 мг/кг* (күніне бір рет)	Тәулігіне 0,3 мг/кг (күніне бір рет)	Тәулігіне 1-5 мг/кг (күніне бір немесе екі рет) Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын ең жоғары дегенде күніне 0,3 мг/кг арттырылуы мүмкін. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 200 мг.
<i>Эпилепсияға қарсы басқа препараттармен (вальпроатты қоспағанда) және бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттармен біріктіріп емдеу</i>			
Осы дозалау режимі мысалы, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир препараттарымен біріктіріп пайдаланылады	Тәулігіне 0,6 мг/кг (күніне екі рет)	Тәулігіне 1,2 мг/кг (күніне екі рет)	Тәулігіне 5-15 мг/кг (күніне бір немесе екі рет) Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын ең жоғары дегенде күніне 1,2 мг/кг арттырылуы мүмкін. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 400 мг.
<i>Бауыр ферменттеріне ықпалын тигізбейтін басқа препараттармен біріктіріп емдеу</i>			
Осы дозалау режимі бауыр ферменттеріне маңызды тежегіш әсерін тигізбейтін басқа медициналық препараттарды қабылдаған кезде пайдаланылды	Тәулігіне 0,3 мг/кг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 0,6 мг/кг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 1-10 мг/кг (күніне бір немесе екі рет). Препарат дозасы оңтайлы демеуші дозаға жеткізілгенге дейін әрбір 1-2 апта сайын ең жоғары дегенде күніне 0,6 мг/кг арттырылуы мүмкін. Ең жоғары тәуліктік доза – тәулігіне 200 мг.
<i>Басқа препараттар</i> Ламиктал® препаратымен өзара әрекеттесуі белгісіз құрысуға қарсы препараттарды қабылдап жүрген балаларға Ламиктал® препаратын натрий вальпроатымен бірге қабылдап жүрген пациенттердегі сияқты дозаларды арттыру сызбасын қолдану ұсынылады.			
* егер вальпроатты тәулігіне 1 – 2 мг қабылдап жүрген пациенттерде есептік тәуліктік доза болса, онда алғашқы екі апта бойы күнара тәулігіне 2 мг Ламиктал® препаратын қолдануға рұқсат етіледі. Егер есептік тәуліктік доза вальпроатпен біріктірілгенде тәулігіне 1 мг-ден аз болса, онда Ламиктал® препаратын тағайындау ұсынылмайды.			

Бөртпенің пайда болуына жол бермеу үшін бастапқы доза және кейінгі дозалар ұсынылған шамадан асырылмауы тиіс.

Емдік демеуші дозаны қамтамасыз ету үшін нәрестенің салмағын бақылау және салмағы өзгергенде дозаны түзету қажет.

Егер эпилепсиялық бақылауға қосымша ем қолдану арқылы қол жеткізілсе, қатар қолданылатын ЭҚП тоқтатылуы және пациенттер Ламиктал® препаратын қолданып, монотерапия жәрдемімен емдеуді жалғастыруы мүмкін.

2 жасстан кіші балалар

Ламиктал® препараты 2 жастан кіші балаларға, осы жас тобында препаратты дозалау жөнінде нұсқаулар жоқ болғандықтан, пайдалануға ұсынылмайды.

1 айлықтан 2 жасқа дейінгі балаларда парциальді ұстамалар кезінде қосымша ем ретінде ламотриджиннің тиімділігі және қауіпсіздігі жөнінде деректер саны шектеулі. 1 айлыққа дейінгі балаларға қатысты ешқандай да деректер берілмеген.

Биполярлық бұзылыстар

Ламиктал® препараты 18 жастан кіші адамдарда биполярлық бұзылыстарды емдеу үшін қолданылмайды.

Бөртпенің пайда болуына жол бермеу үшін бастапқы доза және кейінгі дозалар ұсынылған шамадан асырылмауы тиіс.

3-кесте. 18 жастан үлкен адамдарда биполярлық бұзылыстардағы дозалау режимі

Емдік сызба	1-2-ші апта	3-4-ші апта	5-ші апта	Тұрақтандыратын доза (6-шы аптадан бастап)*
Монотерапия Ламиктал® препаратымен монотерапия немесе бауыр ферменттерінің метаболизміне ықпалын тигізбейтін препараттармен біріктіру	Тәулігіне 25 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 50 мг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 100 мг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 200 мг (күніне 1 немесе 2 рет) Клиникалық зерттеулерде тәулігіне 100 - 400 мг пайдаланылды
Вальпроатпен біріктіріп емдеу	Тәулігіне 12,5 мг (күнара 25 мг-ден тағайындау керек)	Тәулігіне 25 мг (күніне бір рет)	Тәулігіне 50 мг (күніне бір немесе екі рет)	Тәулігіне 100 мг (күніне 1 немесе 2 рет). Ең жоғары тәуліктік доза – 200 мг
Бауыр ферменттерін индукциялайтын эпилепсияға қарсы препараттармен біріктіріп емдеу ** (вальпроатты қоспағанда)	50 мг/сут (күніне бір рет)	100 мг/сут (күніне екі рет)	200 мг/сут (күніне екі рет)	300 мг (екі қабылдауға) емдеудің 6-шы аптасында. Қажет болған кезде 7-ші аптада дозаны екі қабылданатын 400 мг дейін арттырады.

*Тұрақтандыратын доза клиникалық әсеріне байланысты өзгереді

** мысалы: фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, примидон және басқалары

Ламиктал® препаратымен өзара әрекеттесуі белгісіз, құрысуға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерге Ламиктал® препаратын натрий вальпроатымен бірге қабылдап жүрген пациенттердегі сияқты дозаны арттыру сызбаларын қолдану ұсынылады.

Тәуліктік демеуші тұрақтандыратын дозаға қол жеткізу бойына, басқа психотроптық препараттарды қабылдау тоқтатылуы мүмкін (4-кестені қараңыз).

4-кесте. Биполярлық бұзылыстарда қатар қолданылатын психотроптық немесе эпилепсияға қарсы препараттарды тоқтатқаннан кейін Ламиктал® препаратының тұрақты тәуліктік дозасы

<i>Емдік сызбалар</i>	<i>Қазіргі таңда қабылданып жүрген тұрақтандыратын доза</i>	<i>1-ші апта</i>	<i>2-ші апта</i>	<i>3-ші апта және әрі қарай*</i>
Вальпроатты қабылдауды тоқтатқаннан кейін: Тұрақтандыратын дозаны аптасына 100 мг-ден арттырмай, екі еселеу керек.	Тәулігіне 100 мг	Тәулігі не 200 мг	Тәулігіне екі қабылданатын 200 мг дозаны сақтау керек.*	
	Тәулігіне 200 мг	Тәулігі не 300 мг	Тәулігіне 400 мг	Тәулігіне 400 мг дозаны сақтау керек.
Бауыр ферменттерін индукциялайтын ЭҚП-ты (мысалы, карбамазепин, фенобарбитал, примидон, рифампицин, лопинавир/ритонавир), бастапқы дозасына қарай, тоқтатқаннан кейін	Тәулігіне 400 мг	Тәулігі не 400 мг	Тәулігіне 300 мг	Тәулігіне 200 мг
	Тәулігіне 300 мг	Тәулігі не 300 мг	Тәулігіне 225 мг	Тәулігіне 150 мг
	Тәулігіне 200 мг	Тәулігі не 200 мг	Тәулігіне 150 мг	Тәулігіне 100 мг
Басқа психотроптық препараттарды немесе ламотриджинмен өзара әрекеттесу сипаты белгісіз ЭҚП (мысалы, литий, бупропион) қолдануды тоқтатқаннан кейін	Демеуші доза – тәулігіне 200 мг (екі қабылдауға) (100 мг-ден 400 мг дейін)			

*қажет болған кезде доза тәулігіне 400 мг-ге дейін арттырылуы мүмкін

Ламотриджинмен өзара әрекеттесу сипаты белгісіз эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерге Ламиктал® препаратын вальпроатпен бірге қабылдаған кездегідей дозаларды арттыру сызбасы ұсынылады.

Ламиктал® препаратымен қатар қолданылатын препараттарды тоқтатқан кезде бұрынғы демеуші доза сақталуы тиіс.

5-кестеде биполярлық бұзылуларда Ламиктал® препаратымен монотерапияға басқа препараттарды қосқан жағдайдағы дозалануы жөнінде нұсқаулар берілген.

5-кесте. Биполярлық бұзылыстарда Ламиктал® препаратына басқа препараттарды қосқаннан кейінгі дозалау сызбасы

<i>Емдік сызбалар</i>	<i>Қазіргі таңда қабылданатын тұрақтандыратын доза</i>	<i>1-апта</i>	<i>2-апта</i>	<i>3-апта және әрі қарай</i>
Ламиктал® препаратының бастапқы дозасына қарай, вальпроатты қосу	Тәулігіне 200 мг	Тәулігіне 100 мг	Дозаны сақтау керек (Тәулігіне 100 мг)	
	Тәулігіне 300 мг	Тәулігіне 150 мг	Дозаны сақтау керек (Тәулігіне 150 мг)	
	Тәулігіне 400 мг	Тәулігіне 200 мг	Дозаны сақтау керек (Тәулігіне 200 мг)	
ЭҚП (вальпроатты қоспағанда) және бауыр ферменттерін	Тәулігіне 200 мг	Тәулігіне 200 мг	Тәулігіне 300 мг	Тәулігіне 400 мг

индукциялайтын препараттарды (мысалы, фенитоинды, карбамазепинді, фенобарбитонды, примидонды және басқаларын), Ламиктал® препараттарының бастапқы дозасына қарай, қосу	Тәулігіне 150 мг	Тәулігіне 150 мг	Тәулігіне 225 мг	Тәулігіне 300 мг
	Тәулігіне 100 мг	Тәулігіне 100 мг	Тәулігіне 150 мг	Тәулігіне 200 мг
Бауыр ферменттеріне маңызды тежегіш әсерін тигізбейтін басқа медициналық препараттарды қосу	Тәулігіне екі қабылданатын 200 мг демеуші дозаны (100 мг-ден 400 мг дейін) сақтау керек			

Ламотриджинмен өзара әрекеттесу сипаты белгісіз эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдап жүрген пациенттерге Ламиктал® препаратын вальпроатпен бірге қабылдаған кездегідей дозаны арттыру сызбасы ұсынылады.

Биполярлық бұзылуларда Ламиктал® препаратын қабылдауды тоқтату

Ламиктал® препаратын күрт тоқтату, плацеболмен салыстырғанда, кездесу жиілігін немесе жағымсыз реакциялардың ауырлығын арттырмайды. Пациенттер Ламиктал® препаратын, оның дозасын біртіндеп төмендетусіз, бірден тоқтата алады.

Пациенттердің ерекше топтарында Ламиктал® препаратын дозалау жөніндегі жалпы нұсқаулар

Гормональді контрацептивтерді қабылдап жүрген әйелдер

Этинилэстрадиол / левоноргестрел (30 мг/150 мкг) біріктірілімін қолдану ламотриджин клиренсін екі есе дерлік арттырады, бұл ламотриджин деңгейінің төмендеуіне әкеледі. Титрленгеннен кейін ламотриджиннің өте жоғары дозасын (екі есе жоғары) демеу ең жоғары емдік әсерге жеткізу үшін қажет болуы мүмкін. Апта ішінде ұрықтануға қарсы таблеткаларды пайдалануды тоқтатқанда ламотриджин деңгейінің екі есе артқаны байқалды. Дозаға байланысты жағымсыз құбылыстарды жоққа шығару мүмкін емес. Сондықтан емдеудің алғашқы желісі ретінде препаратты қабылдауда апталық үзіліссіз контрацепция әдісін (мысалы, үздіксіз гормональді контрацептивтер, немесе гормональді емес әдістер) пайдалануға көңіл бөлінуі тиіс.

Ламиктал® препараттарының демеуші дозаларымен ем қабылдап жүрген және бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттарды қолданып жүрмеген пациенттерде гормональді контрацепцияны қабылдай бастау

Ламиктал® препараттарының демеуші дозасы көптеген жағдайларда екі есе арттырылуы тиіс. Контрацептивтерді қабылдауды бастаған сәттен бастап, жекелей клиникалық жауабына сәйкес, әрбір апта сайын ламотриджиннің дозасын тәулігіне 50-100 мг-ге арттыру ұсынылады. Дозалар жүргізілген емге адекватты клиникалық жауап берген жағдайда ұсынылған шек арттырылмауы тиіс.

Гормональді контрацептивтерді қолдануды бастағанға дейін және кейін сарысудағы ламотриджин концентрациясын өлшеуді қазіргі таңда ламотриджиннің базальқ концентрациясы сақталғанын айғақтау деп санауға болады. Қажет болған кезде доза бейімделуі тиіс. Белсенді емес емдеудің бір аптасын («таблетка қолданылмайтын апта») қамтитын, гормональді контрацептивтерді қабылдап жүрген әйелдерде сарысудағы ламотриджин деңгейін бақылау белсенді емнің 3-ші аптасы ішінде, яғни

таблетка қабылдаудың 15-тен бастап 21 циклі күндері жүргізілуі тиіс. Сондықтан емдеудің алғашқы желісі ретінде таблетка қабылданбайтын аптасыз контрацепциялық дәрілерді (мысалы, үздіксіз гормональді контрацептивтер, немесе гормональді емес әдістер) пайдалануға көңіл бөлінуі тиіс.

Ламиктал® препаратының демеуші дозаларымен ем қабылдап жүрген және бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттарды қолданып жүрмеген пациенттерде гормональді контрацептивтерді қолдануды тоқтату

Ламиктал® препаратының демеуші дозасы көптеген жағдайларда жекелей клиникалық жауапқа сәйкес 50%-ға төмендетілуі тиіс. Препарат дозасын, оңтайлы клиникалық жауапқа жеткізілгенге дейін, 3 апта бойы әрбір апта сайын 50-100 мг-ге төмендету ұсынылады.

Гормональді контрацептивтерді қолдануды тоқтатқанға дейін және кейін сарысудағы ламотриджин концентрациясын өлшеуді қазіргі таңда ламотриджиннің базалық концентрациясы сақталғанын айғақтау деп санауға болады. Белсенді емес емдеудің бір аптасын («таблетка қолданылмайтын апта») қамтитын, гормональді контрацептивтерді қабылдауды қалайтын әйелдерде сарысудағы ламотриджин деңгейін бақылау белсенді емнің 3-ші аптасы ішінде, яғни таблетка қабылдаудың 15-тен бастап 21 циклі күндері жүргізілуі тиіс. Таблеткаларды қабылдауды тоқтатқаннан кейін алғашқы аптаның ішінде ұрықтануға қарсы таблеткаларды қолдануды тұрақты тоқтатқаннан кейін ламотриджиннің деңгейіне баға беру үшін үлгілер жинамаған жөн.

Емдеуді бастағанға дейін гормональді контрацептивтерді қабылдап жүрген әйелдерді Ламиктал® препаратымен емдеуді бастау

Дозаны арттыруды жоғарыда берілген кестелерде сипатталғандай ұсынылған қалыпты дозаларға сәйкес сақтаған жөн.

Ламиктал® препаратының демеуші дозаларын қабылдап жүрген, сондай-ақ ламотриджиннің глюкурандану индукторларын ҚАБЫЛДАП ЖҮРГЕН пациенттерге гормональді контрацептивтерді қолдануды бастау және тоқтату

Ламотриджиннің ұсынылған демеуші дозасы түзетуді қажет етпейді.

Атазанавирмен/ритонавирмен бірге қолдану

Атазанавир/ритонавир ламотриджиннің плазмалық концентрациясын төмендететіндігіне қарамастан, Ламиктал® препаратының ұсынылған дозасын түзетудің және монотерапияда немесе біріктірілген емдеу көрсетілген емдеу сызбасын өзгертудің қажет жоқ.

Ламиктал® препаратының демеуші дозасын глюкуронизация индукторларынсыз қабылдап жүрген пациенттерге атазанавирді/ритонавирді тағайындағанда ламотриджиннің дозасын арттыру немесе атазанавир/ритонавир қолдануды тоқтатқан жағдайда оны азайту қажет болуы мүмкін.

Лопинавирмен / ритонавирмен бірге қолдану

Бұрыннан лопинавирмен / ритонавирмен емдеуге қосқан кезде ламотриджиннің ұсынылған дозасын түзетудің қажеті жоқ.

Ламотриджиннің демеуші дозасын қабылдап жүрген және глюкуронизация индукторларын қабылдап жүрмеген пациенттерде Ламиктал® препаратының дозасы, егер лопинавир / ритонавир қосылса, немесе азайтылса, егер лопинавир/ритонавирді қолдану тоқтатылса, арттырылуы мүмкін. Плазмадағы ламотриджинге мониторингті, Ламиктал® препаратының дозасын түзету қажеттілігін анықтау үшін, лопинавирді/ритонавирді қосқанға дейін және қосқаннан кейін 2 апта ішінде, немесе тоқтатқаннан кейін жүргізген жөн.

Ламиктал® препаратын қабылдауды қайта жаңғырту

Ламиктал® препаратымен емдеуді қайта жаңғыртқан кезде емдеуші дәрігер қандай да бір себептен препарат қабылдауды тоқтатқан пациенттерде, препараттың жоғары дозаларын тағайындаған кезде ауыр дәрежедегі тері бөртпелерінің даму қаупіне байланысты, демеуші дозаны арттыру қажеттілігіне мұқият баға беруі тиіс. Препаратты соңғы және болжамды қабылдау арасындағы үлкен аралық екендігін ескеру керек, дегенмен тағайындалатын демеуші дозаға мұқият баға берілуі тиіс. Егер қабылдаудағы үзіліс ламотриджиннің жартылай шығарылуының бес кезеңіне тең (150 сағаттан астам) көрсеткіштерден асып кетсе, оны тоқтатқанға дейін болған демеуші дозаны қабылдаудан бастау ұсынылады.

Ламиктал® препаратын қабылдау, егер емдеу бөртпенің дамуы себебінен тоқтатылса, егер қабылдаудың болжамды пайдасы ықтимал қаупінен басым болмаса, қайта жаңғыртылмауы тиіс.

Егде жастағы (65 жастан асқан) пациенттер

Препараттың дозалану сызбасын өзгерту қажет емес.

Бауыр функциясының бұзылуы

Бастапқы, арттырылатын және демеуші дозаларды бауыр функциясының орташа дәрежедегі (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша В класы) бұзылуы бар пациенттерде шамамен 50%-ға және ауыр дәрежедегі (Чайлд-Пью жіктемесі бойынша С класы) бұзылуы бар пациенттерде 75%-ға азайтқан жөн. Арттырылатын және демеуші доза пациенттің жекелей клиникалық жауабына байланысты түзетілуі тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігінде Ламиктал® препаратының бастапқы дозасын эпилепсияға қарсы препараттарды тағайындаудың стандартты сызбасын сәйкес белгілейді. Бүйрек функциясы жеткіліксіздігінің терминальді сатысында демеуші дозаны азайту ұсынылады.

Жағымсыз әсерлері

Төменде берілген жағымсыз құбылыстар кездесу жиілігіне сәйкес берілген, ол былайша белгіленген: *өте жиі* ($\geq 1/10$), *жиі* ($\geq 1/100$ және $< 1/10$), *жиі емес* ($\geq 1/1\ 000$ және $< 1/100$), *сирек* ($\geq 1/10\ 000$ және $< 1/1\ 000$), *өте сирек* ($< 1/10\ 000$, жекелеген жағдайларды қоса). Жиілік санаттары препаратты клиникалық зерттеулер негізінде беріліп отыр. Бақыланатын клиникалық сынақтардың деректері жоқ болған жағдайда санаттар жиілігі басқа клиникалық тәжірибелерден алынды.

Постмаркетингтік кезеңде алынған жағымсыз реакциялар «Эпилепсия» бөліміне енгізілді.

Эпилепсия

Өте жиі

- тері бөртпесі¹

¹ Ересектерге жүргізілген клиникалық сынақтарда тері бөртпесі ламотриджин қабылдап жүрген пациенттердің 8-12%-да және плацебо қабылдап жүрген пациенттердің 5-6%-да байқалды. Тері бөртпесі ламотриджинмен емделген топтағы пациенттердің 2%-да болады деп қорытынды жасауға әкелді. Бөртпе, әдеттегідей, сыртқы түрі бойынша макулопапулярлы болды және емдеуді бастағаннан кейін сегіз апта ішінде көрініс берді, емдеуді тоқтатуға әкелді.

Бөртпенің туындауының жалпы қаупі, сірә, елеулі дәрежеде мыналармен байланысты:

- ламотриджиннің бастапқы жоғары дозалары және ламотриджинмен емдеген кезде дозаны арттырудың ұсынылған шамадан асып кетуі

- бас ауыру
- жүректің айнуы, құсу
- ұйқышылдық, бас айналу, атаксия
- диплопия, көрудің жіті болмауы

Жиі

- агрессия, ашушандық
- ұйқышылдық, бас айналу, ұйқысыздық, тремор, қозу
- нистагм
- диарея, ауыз ішінің құрғауы
- шаршау, қажығыштық
- атралгия, арқаның ауыруы

Жиі емес

- алопеция

Сирек

- Стивенс-Джонсон синдромы²
- асептикалық менингит
- конъюнктивит

Өте сирек

- уытты эпидермальді некролиз (Лайел синдромы)
- нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластикалық анемия, агранулоцитоз
- лимфоаденопатия
- қозу, ұшқалақтық, қимыл-қозғалыс бұзылыстары, Паркинсон ауруы болған кездегі жағдайдың нашарлауы, экстрапирамидалық бұзылыстар, хореоатетоз, құрысу ұстамаларының жиілеуі
- тик, галлюцинациялар, абдырау, түнгі шым-шытырық қорқыныштар
- жегілік синдром
- бауыр сынамалары көрсеткіштерінің жоғарылауы, бауыр функциясының бұзылуы, бауыр функциясының жеткіліксіздігі. Бауыр функциясының бұзылулары аса жоғары сезімталдық реакцияларымен астасады, бірақ оқшауланған жағдайларда да кездесті.
- аса жоғары сезімталдық синдромы* (қызба, лимфаденопатия, беттің ісінуі, гематологиялық бұзылулар, бауырдың зақымдануы, ДВС-синдром, полиағзалық жеткіліксіздік)

*Аса жоғары сезімталдық синдромының даму белгісі қызба, лимфоаденопатия, беттің ісінуі, гематологиялық бұзылулар және бауырдың зақымдануы сияқты жүйелік симптомдармен астасқан тері бөртпесі болып табылады. Аса жоғары сезімталдық синдромының ауырлығы кең ауқымда өзгеруі және, сирек жағдайларда, ДВС-синдромның дамуына және полиағзалық зақымдануларға әкелуі мүмкін. Аса жоғары сезімталдық синдромының ерте көріністері (қызба, лимфоаденопатия және т.б.) тері бөртпелерінсіз болуы мүмкін, және мұндай жағдайда пациент жағдайына баға беру үшін дәрігерге дереу көрінуі тиіс екендігін және осы көріністердің басқа этиологиясы жоқ болғанда Ламиктал® препаратын қолдану тоқтатылуы тиіс екендігін ескеру маңызды.

Биполярлық бұзылыстар

- вальпроатты бір мезгілде қолдану.

² Өмір үшін ауыр потенциалды қауіпті тері бөртпелері, соның ішінде Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз (Лайел синдромы) жөнінде мәлімдемелер түскен жоқ. Көптеген пациенттерде ламотридинмен емдеуді тоқтатқан кезде қалпына келсе де, кейбір пациенттер қайтымсыз тыртықтануды басынан кешірді, сондай-ақ осыған байланысты өлімнің сирек жағдайлары тіркелді.

Өте жиі

- тері бөртпесі
- бас ауыру

Жиі емес

- алопеция

Жиі

- козу, ұйқышылдық, бас айналу
- артралгия, арқаның ауыруы

Сирек

- Стивенс-Джонсон синдромы

Қолдануға болмайтын жағдайлар

- ламотриджинге немесе препарат компоненттерінің кез келгеніне жоғары сезімталдық
- эпилепсиясы бар 2 жасқа дейінгі балаларға
- биполярлық бұзылулары бар 18 жасқа дейінгі пациенттерге
- жүктілік және лактация кезеңі

Дәрілермен өзара әрекеттесуі

Өзара әрекеттесуіне зерттеулер тек ересектерде ғана жасалды.

Ламотриджиннің метаболизміне глюкуронилтрансфераза ферменті қатысады. Ламотриджин дозаға байланысты өзінің метаболизмін біршама дәрежеде күшейтуі мүмкін. Дегенмен, плазмалық концентрациялардың аздаған өзгерулеріне қарамастан, Ламиктал® препаратының эпилепсияға қарсы басқа препараттардың фармакокинетикасына ықпалы байқалған жоқ. Ламотриджин және P₄₅₀ цитохромы жүйесі арқылы метаболизденетін препараттар арасында өзара әрекеттесудің болуы екіталай.

Ламотриджиннің глюкуронидациясын едәуір баяулататын дәрілік препараттар	Ламотриджиннің глюкуронидациясын едәуір индукциялайтын дәрілік препараттар	Ламотриджиннің глюкуронидациясын айтарлықтай баспайтын және стимуляцияламайтын дәрілік препараттар
Вальпроат	Фенитоин	Оскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитон	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир / ритонавир	Топирамат
	Этинилэстрадиол / левоноргестрел*	Зонисамид
	Атазанавир / ритонавир	Литий
		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол

*Басқа пероральді контрацептивтер және емдеудің НРТ әдістері, олар да фармакокинетикалық параметрлерге ықпалын тигізе алатын болса да, зерттелген жоқ.

Эпилепсияға қарсы препараттармен өзара әрекеттесуі

Ламотриджиннің глюкуронидациясын тежейтін вальпроат ламотриджиннің метаболизмін төмендетеді және ламотриджиннің орташа жартылай шығарылу кезеңін

шамамен екі есе арттырады. Вальпроатпен қатар ем қабылдап жүрген пациенттер үшін емдеудің тиісті сызбасын пайдаланған жөн.

Эпилепсияға қарсы препараттар (фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, пиридон), сондай-ақ парацетамол глюкуронидацияны индукциялайды, осылайша Ламиктал® препаратының метаболизмін жылдамдатады және оның жартылай шығарылу кезеңін 2 есе қысқартады. Фенитоинмен, карбамазепинмен, фенобарбитонмен немесе пиридонмен қатар ем қабылдап жүрген пациенттер үшін емдеудің тиісті сызбасын пайдалану керек.

Карбамазепинмен емдеуге Ламиктал® препаратын қосқан кезде карбамазепиннің дозасын төмендеткенде жоғалатын бас айналу, атаксиялар, диплопиялар, көрудің көмескіленуі және жүректің айнуы дамуы мүмкін.

Осы симптомдар сондай-ақ окскарбазепинді тағайындаған кезде де туындайды, оның дозасын азайтқанда бұл симптомдар қайтады. 1200 мг окскарбазепинмен емге Ламиктал® препаратының 200 мг дозасын қосу осы препараттардың метаболизміне ықпалын тигізбейді.

Фелбаматпен емдеуге (күніне екі рет 1200 мг) Ламиктал® препаратының 100 мг дозасын күніне екі рет 10 күн бойы қосқан кезде Ламиктал® препаратының фармакокинетикасы өзгерген жоқ.

Габапентинді бірге тағайындау ламотриджиннің клиренсіне ықпалын тигізбейді.

Ламиктал® препараты мен леветирацетамды бірге қолдану екі препараттың да фармакокинетикасына ықпалын тигізген жоқ.

Ламиктал® препаратымен емдеуге прегабалиннің 200 мг дозасын тәулігіне 3 рет қосу Ламиктал® препаратының фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Топирамат Ламиктал® препаратының плазмалық концентрациясына ықпалын тигізбейді. Бірге қолданған кезде топираматтың концентрациясы 15%-ға артады.

Тәулігіне 200-400 мг зонизамидті тәулігіне 150-500 мг Ламиктал® препаратымен бірге 35 күн бойы қабылдау Ламиктал® препаратының фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбейді.

Басқа психобелсенді заттармен өзара әрекеттесуі

6 күн бойы тәулігіне екі рет сусыз литий глюконатының 2 г дозасымен емдеуге Ламиктал® препаратының тәулігіне 100 мг дозасын қосқан кезде литийдің фармакокинетикасы өзгермейді.

Бупропионды қайталап қабылдау, ламотриджин глюкурониді үшін «концентрация-уақыт арақатынасы қисығы астындағы аудан» көрсеткішінің аздаған артуын қоспағанда, Ламиктал® препаратының фармакокинетикасына елеулі ықпалын тигізбейді.

Ламиктал® препаратының 200 мг дозасы оланзапиннің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді.

Ламиктал® препаратының тәулігіне ≥ 100 мг дозасын арипипразолдың тәулігіне 30 мг дозасымен бірге қабылдағанда ламотриджиннің AUC және C_{max} шамамен 10%-ға төмендегені байқалды, бұл клиникалық аса маңызды емес.

In vitro нәтижелері алғашқы метаболит ламотриджин 2-N-глюкурониді амитриптилинмен, бупропионмен, клонозепаммен, флуоксетинмен, галоперидолмен, лоразепаммен бірге тағайындағанда барынша ең аз әсерге ұшырайтынын көрсетті. Буфуралол метаболизмінің деректері ламотриджин CYP2D6 арқылы метаболизденетін препараттардың клиренсін төмендетпейді деп жорамалдайды. *In vitro* деректер

ламотриджиннің клиренсіне клозапинді, фенелзинді, рисперидонды, сертралинді немесе тразодонды қатар тағайындау ықпалын тигізбейтіндігін көрсетті.

Ламиктал® препаратын рисперидонмен біріктіріп емдеу ұйқышылдықты туындатуы мүмкін.

Гормональді контрацептивтермен өзара әрекеттесуі

Гормональді контрацептивтердің ламотриджиннің фармакокинетикасына ықпалы

Этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) біріктірілімі ламотриджин клиренсінің шамамен 2 есе артуына әкеліп, оның AUC және C_{max} мәндерін, сәйкесінше, 52%-ға және 39%-ға төмендетеді.

Ламиктал® препараты мен гормональді контрацептивтердің біріктірілімі левоноргестрелдің бөлініп шығуының орташа артуына және сарысуда FSH және LH көрсеткіштерінің өзгеруіне әкеледі.

Белсенді емес апта барысында (соның ішінде «таблетка қабылданбайтын» апта) сарысудағы ламотриджиннің деңгейі, алдын ала дозалар концентрациясымен белсенді емес емнің аяғында, бірге емдеу кезіндегіге қарағанда, орта есеппен, шамамен екі есе көпке артады.

Гормональді контрацептивтерді қолдануды бастаған, немесе тоқтатқан кезде көптеген жағдайларда ламотриджиннің демеуші дозасы арттырылуы, немесе азайтылуы тиіс.

Ламотриджиннің гормональді контрацептивтердің фармакокинетикасына ықпалы

Тұраты жағдайда 300 мг ламотриджиннің дозасы ұрықтануға қарсы ішуге арналған этинилэстрадиол компонентінің фармакокинетикасына ықпалын тигізбейді. Ішуге арналған левоноргестрел клиренсінің орташа артып, AUC және C_{max} , сәйкесінше, орташа 19%-ға және 12%-ға төмендеуіне әкелетіні байқалады. Сарысудағы прогестеронды өлшеу овуляцияның гормональді дәлелдерінің жоқтығын айғақтаса да, сарысуда FSH, LH және экстродиол деңгейлерін өлшеу кейбір әйелдерде аналық бездің гормональді қызметінің біршама төмендегенін көрсетеді. Левоноргестрел клиренсінің орташа артуының және сарысулық FSH және LH деңгейлерінің өзгеруінің аналық бездің овуляторлық қызметке ықпалы белгісіз. Ламотриджиннің күніне 300 мг-ден басқа, басқа дозаларының әсерлері зерттелген жоқ, және әйелдің басқа гормональді препараттарымен зерттеулер жүргізілген жоқ.

Басқа дәрілік заттармен өзара әрекеттесуі

Бірге қолданған кезде рифампицин ламотриджиннің клиренсін арттырады және оның жартылай шығарылу кезеңін төмендетеді, осыған байланысты, бұл жағдайда бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттардың біріктірілімі үшін көрсетілген Ламиктал® препаратын дозалау режимі ұсынылады.

Лопинавир/ритонавир бірге қолданған кезде ламотриджиннің плазмалық концентрациясын екі есе дерлік төмендетеді, осыған байланысты бұл жағдайда бауыр ферменттерін индукциялайтын препараттардың біріктірілімі үшін көрсетілген Ламиктал® препаратын дозалау режимі ұсынылады.

Атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг) бірге қолданғанда AUC және C_{max} , сәйкесінше, 32%-ға және 6%-ға төмендетеді.

Зертханалық зерттеулерге баға беру деректері ламотриджин, бірақ N (2)- метаболит глюкуронид емес, потенциалды түрде клиникалық тұрғыдан маңызды концентрациялардағы органикалық катиондық тасымалдаушы 2 (ОСТ 2) болып табылатындығын көрсетті. Осы деректер ламотриджиннің бүйректік өзекшелік секрецияны ОТС 2 ақуызы арқылы басатындығын көрсетеді, бұл организмнен осы механизм бойынша шығарылатын препараттардың плазмалық концентрацияларының

жоғарылауын туындатуы мүмкін. Ламиктал® препаратын және емдік индексі қысқа ОТС 2 субстраттарын (дофетилид) тағайындау ұсынылмайды.

Ламотриджинді ОСТ2 механизмі бойынша бүйрек арқылы шығарылатын дәрілік заттармен (мысалы, метформин, габапентин және варениклин) бірге қолдану осы заттардың қан плазмасындағы концентрацияларының артуына әкелуі мүмкін. Осының клиникалық маңыздылығы нақты анықталған жоқ, алайда осы дәрілік заттар енгізілетін пациенттерге қатысты сақтық танытқан жөн.

Ламотриджинді қабылдау несептегі дәрілік заттар қалдықтарының мөлшерін анықтауға ықпалын тигізіп, әсіресе фенциклидинге жалғаноң нәтижелер беруі мүмкін. Осыған байланысты оң нәтижелерді айғақтау үшін көбірек спецификалық альтернативті әдістерді қолдану ұсынылады.

Айрықша нұсқаулар

Тері бөртпелері

Тері бөртпелерінің дамуы әдетте Ламиктал® препаратымен емдеуді бастағаннан кейін алғашқы 8 апта ішінде білінеді. Көптеген жағдайларда тері бөртпелері аздап білінеді және өздігінен қайтады, бірақ сонымен бірге кейде пациентті госпитальге жатқызуды және Ламиктал® препаратын қабылдауды тоқтатуды қажет ететін ауыр жағдайлар (мысалы, Стивенс-Джонсон синдромы және уытты эпидермальді некролиз) білінеді.

Препаратты ұсынылған дозаларда қабылдап жүрген, эпилепсиясы бар пациенттерде ауыр бөртпелердің кездесу жиілігі 1:500 құрайды (олардың жартысын Стивенс-Джонсон синдромы бар пациенттер құрайды); биполярлық бұзылыстары бар пациенттерде бұл көрсеткіш 1:1000 құрайды.

Балалар популяциясында бөртпелер қаупі ересектерге қарағанда жоғары (госпитальге жатқызуды қажет ететін жағдайлар 1: 100/300 құрайды).

Балаларда тері бөртпелерінің алғашқы белгілері инфекция жағынан қате қабылдануы мүмкін болғандықтан, дәрігерлер емдеудің алғашқы 8 аптасы ішінде бөртпелер және қызба пайда болатын балаларда препаратқа жағымсыз реакциялардың дамуы мүмкін екендігін ескеруі қажет.

Тері патологияларының туындау қаупі келесі жағдайларда ұлғаюы мүмкін:

- Ламиктал® препаратының бастапқы жоғары дозасында немесе монотерапияда Ламиктал® препаратының дозасын шамадан тыс арттырғанда

- вальпроатпен қатар емдегенде.

Басқа ЭҚП қабылдауға аллергиялық реакциялары бар пациенттерге Ламиктал® препаратын тағайындаған кезде сақтық танытқан жөн, өйткені осы пациенттерде Ламиктал® препаратын қабылдағаннан кейін бөртпелердің даму қаупі үш есе жоғары болады.

Тері бөртпесі бар барлық пациенттердің жағдайына мұқият баға беру және бөртпелердің этиологиясы айғақталған сәтке дейін Ламиктал® препаратын қабылдауды тоқтату қажет. Ламиктал® препаратын қабылдау, егер қабылдаудың болжамды пайдасы ықтимал қаупінен басым болмаса, қайта жаңғыртылмауы тиіс.

Аса жоғары сезімталдық белгілері қызба, лимфоаденопатия, беттің ісінуі, гематологиялық бұзылулар, бауырдың зақымдануы және асептикалық менингит сияқты жүйелік симптомдармен астасқан тері бөртпесі болуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдық синдромының ауырлығы кең ауқымда өзгеруі және, сирек жағдайларда, ДВС-синдромның дамуына және полиағзалық зақымдануларға әкеп соғуы мүмкін. Аса жоғары сезімталдық синдромының ерте көріністері (қызба, лимфоаденопатия және

т.б.) тері бөртпелерінсіз болуы мүмкін, және мұндай жағдайда пациент жағдайын білу үшін дереу дәрігерге қаралуы және осы көріністердің басқа этиологиясы жоқ болса, Ламотриджин® препаратын қолдануды тоқтатуы тиіс екендігін ескеруі маңызды.

Асептикалық менингит көптеген жағдайда препаратты қабылдауды тоқтатқан кезде қайтымды болып табылды, бірақ кейбір жағдайларда осы патология Ламиктал® препаратын қайталап тағайындағанда қайта жаңғырды және тезірек басталуымен және өте ауыр өтуімен сипатталды, осыған байланысты, егер оны қабылдау асептикалық менингиттің дамуы себебінен тоқтатылса, Ламиктал® препаратын тағайындау ұсынылмайды.

Суицидтік қауіп

Депрессия және/немесе биполярлық бұзылыстар симптомдары эпилепсиясы бар пациенттерде орын алуы мүмкін, және мұндай пациенттер суицидке бейімділігі бар қауіп тобына жатады. Биполярлық бұзылыстар бар пациенттердің 25-тен 50%-ға дейіні, ем, соның ішінде Ламиктал® препаратын қабылдап жүргеніне немесе жүрмегеніне қарамай, бір рет те болса өзіне өзі қол жұмсауға әрекет жасайды. Эпилепсиясы бар науқастар арасында суицидтің жоғары ықтималдылығы жөнінде дәлелдер бар.

Ламиктал® препаратымен ем қабылдап жүрген, биполярлық бұзылыстары бар пациенттер, әсіресе емдеу курсының басында немесе препарат дозасын өзгерткенде, жаңа симптомдардың және суицидтің дамуын қоса, клиникалық нашарлау тұрғысында зерттелуі тиіс.

Анамнезінде суицидтік әрекеттер немесе өзіне өзі қол жұмсау жөнінде ойлар орын алған пациенттер, сондай-ақ жастау пациенттер бүкіл емдеу курсы ішінде мұқият дәрігерлік бақылауда болуы тиіс.

Жаңа белгілердің, өзіне өзі қол жұмсау жөнінде ойлардың және/немесе өзіне зиян келтіру ниетінің пайда болуын қамтитын жайттың кез келгені нашарлаған жағдайда, олар бұны дәрігерге дереу айтуы керектігінен науқастарды хабардар ету керек. Мұндай жағдайларда дәрігер емдеу сызбасын өзгерту немесе препарат қолдануды тоқтату жөнінде шешім қабылдауы тиіс.

Гормональді контрацептивтер

Этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) біріктірілімі ламотриджин клиренсінің артуына әкеледі, бұл оның плазмалық концентрациясын шамамен 2 есеге төмендетеді. Ламиктал® препаратының өте жоғары (2 еседен көбірек) дозалары ең жоғары емдік әсерге қол жеткізу үшін қажет болуы мүмкін. Бауыр ферменттерінің индукторларын қабылдамаған және, белсенді емес емдеудің 1 аптасын (таблеткасыз апта) қоса, гормональді контрацептивтерді қабылдап жүрген әйелдерде ламотриджин деңгейінің қысқа мерзімдік артуы белсенді емес ем кезінде орын алады.

Ламиктал® препараты және гормональді контрацептивтер біріктіріліммен қолданылса, левоноргестрелдің бөлініп шығуының орташа ұлғаюы және сарысуда FSH және LH өзгеруі орын алады. Осы өзгерістердің овуляторлық белсенділікке ықпалы белгісіз. Осы өзгерістердің ықтималдылығы контрацепциялық тиімділіктің артуына әкелуі мүмкін. Ламиктал® препаратымен емдеу аясында ішке қабылдауға арналған гормональді контрацептивтер қолданатын әйелдер дәрігерге етеккір оралымындағы кез келген өзгерістерді, сондай-ақ Ламиктал® препаратын қабылдау аясында контрацептивтерді қабылдауды бастағаны немесе тоқтатқаны жөнінде мәлімдеуі тиіс.

Гормональді контрацептивтерді қабылдауды бастағанда немесе тоқтатқанда емдеуші дәрігер тарапынан мұқият мониторинг және көптеген жағдайларда Ламиктал® препаратының қабылданатын дозасын түзету қажет. Ішуге арналған басқа

контрацептивтердің және орнын алмастыратын гормональді емнің ықпалы зерттелген жоқ, бірақ олардың ламотриджиннің фармакокинетикасына ықпалы ұқсас болуы мүмкін.

Дигидрофолатредуктаза

Ламиктал® дигидрофолатредуктазаның әлсіз тежегіш болып табылады, сондықтан ол ұзақ емдеген кезде фолаттардың метаболизміне ықпалын тигізуі мүмкін. Алайда, тіпті ұзақ емдегенде де, Ламиктал® препараты гемоглобиннің мөлшерінде, қандағы пішінді элементтердің орташа көлемінде, сарысудағы фолаттардың концентрацияларында (1 жылға дейінгі ұзақтықпен қабылдағанда) немесе эритроциттерде (5 жылға дейінгі ұзақтықпен қабылдағанда) күрделі өзгерістерді туындатқан жоқ.

Бүйрек функциясының жеткіліксіздігі

Глюкуронид метаболиттерінің жиналуы мүмкін болғандықтан, оны сақтықпен қолдану керек.

Құрамына ламотриджин кіретін басқа препараттармен ем қабылдап жүрген пациенттер дәрігердің кеңесінсіз Ламиктал® препаратын қабылдамағандары жөн.

Кейбір жағдайларда, эпилепсиялық статусты қоса, ауыр құрысу жағдайлары рабдомиолиздің, полиағзалық дисфункцияның, кейде өліммен аяқталатын диссеминацияланған қантамыршілік қан ұюдың дамуына әкеледі. Осыған ұқсас жағдайлар Ламиктал® препаратымен емдеу аясында білінді.

Эпилепсиядағы дозалануы жөнінде жалпы нұсқаулар

Ламиктал® препаратымен бірге тағайындалған эпилепсияға қарсы препараттарды қабылдауды тоқтатқан кезде де, сонымен қатар, керісінше, Ламиктал® препараты кіретін біріктірілген емге эпилепсияға қарсы басқа да препараттарды қосып емдеуді кез келген өзгерту жағдайында ламотриджиннің фармакокинетикасы өзгеруі мүмкін екендігіне назар аудару қажет. Ламиктал® препаратын қабылдауды күрт доғару тоқтату синдромының дамуымен байланысты ұстамалардың жиілігін өршітуі мүмкін. Пациенттің жағдайы препарат қабылдауды дереу тоқтатуды (мысалы, тері бөртпелері пайда болғанда) қажет ететін жағдайларды қоспағанда, Ламиктал® препаратының дозасын 2 апта ішінде біртіндеп төмендеткен жөн.

«Эпилептикус статусын» қоса, ауыр құрысу ұстамалары рабдомиолиздің дамуына, мультиағзалық зақымдануларға және ДВС-синдромға, кейде өліммен аяқталуға әкеп соғуы мүмкін екендігі жөнінде деректер бар. Ұқсас жағдайлар Ламиктал® препаратын қабылдау аясында байқалды.

Миоклоникалық ұстамалар ламотриджинді қолданған кезде өршуі мүмкін.

Әдеттегі абсанстарды емдеу үшін ламотриджинді қабылдап жүрген балалардағы тиімділігі барлық пациенттерде бірдей сақталады.

Балаларда дамуы

Ламотриджиннің балаларда бойдың өсуіне, жыныстық жетілуге және когнитивті, эмоциональді және мінез-құлықтық өзгерістерге ықпалы жөнінде ешқандай да деректер жоқ.

Көлік құралын немесе потенциалды қауіпті механизмдерді басқару қабілетіне дәрілік препараттың ықпал ету ерекшеліктері

Емделу кезеңінде зейін қоюды және психомоторлы реакциялардың жылдамдығын қажет ететін потенциалды қауіпті қызмет түрлерімен айналысуды тоқтата тұру қажет.

Артық дозалануы

Симптомдары: Препаратты ұсынылғаннан 10-20 есе артық дозада қабылдағанда өліммен аяқталу байқалды. Препарат артық дозаланғанда нистагм, атаксиялар, тонико-клоникалық құрысулар және кома дамуы, сондай-ақ QRS аралығының ұзаруы (қарыншаішілік өткізгіштіктің кідіруі) мүмкін.

Ем: госпитальге жатқызу және уытсыздандыратын ем жүргізу. Алғашқы жәрдемге асқазанды шаю кіреді.

Шығарылу түрі және қаптамасы

5 мг, 25 мг, 50 мг және 100 мг шайнайтын таблеткалар.

ПВХ/ПВДХ және алюминий фольгадан жасалған пішінді ұяшықты қаптамаға 10 таблеткадан салынған.

Ұяшықты 3 қаптама медициналық қолдану жөнінде мемлекеттік және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапшаға салынған.

Сақтау шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 30°C-ден аспайтын температурада сақтау керек. Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

Сақтау мерзімі

3 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

Өндіруші/Қаптаушы

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland

Тіркеу куәлігінің иесі

ГлаксоСмитКляйн Фармасьютикалз С.А., Польша
189 Grunwaldzka Street, 60-322 Poznan, Poland

Ламиктал «ГлаксоСмитКляйн» компаниясы тобының тіркелген тауарлық белгісі болып табылады.

Қазақстан Республикасы аумағында тұтынушылардан дәрілік заттың сапасы жөніндегі шағымдарды (ұсыныстарды) қабылдайтын және тіркеуден кейін дәрілік заттың қауіпсіздігін бақылауға жауапты ұйымның атауы, мекенжайы және байланыс жасау деректері (телефон, факс, электронды пошта):

«ГСК Қазақстан» ЖШС

050059, Алматы қ., Нұрсұлтан Назарбаев даңғ., 273 үй

Телефон нөмірі: +7 727 258 28 92, +7 727 259 09 96

Факс нөмірі: + 7 727 258 28 90

Электронды поштасы: kaz.med@gsk.com

