

ТИББИЁТДА ҚЎЛЛАНИЛИШИГА ДОИР ЙЎРИҚНОМА ЛАНИСТОР®

Препаратнинг савдо номи: Ланистор®

Таъсир этувчи модда (ХПН): ламотриджин

Дори шакли: таблеткалар

Таркиби:

Ҳар бир таблетка қуйидагиларни сақлайди:

фаол модда: ламотриджин 25 мг, 50 мг, 100 мг;

ёрдамчи моддалар: моногидрат лактоза, микрокристалл целлюлоза (PH101), натрий крахмал гликолят (А тури), повидон (PVP K30), тозаланган сув, микрокристалл целлюлоза (PH102) ва магний стеарат.

Таърифи: оқдан деярли оқ ранглигача бўлган, думалок, ясси, четлари кесилган, бир томонида “K” ўйивчаси ва бошқа томони силлиқ бўлган қобиқ билан қопланмаган таблеткалар.

Фармакотерапевтик гуруҳи: тиришишга қарши восита.

АТХ коди: N03AX09

Фармакологик хусусиятлари

Фармакодинамикаси

Таъсир механизми

Фармакологик тадқиқотлар натижалари ламотриджин потенциал боғлиқ натрий каналларининг блокатори эканлигини тахмин қилади. У узлуксиз такрорланувчи нейронлар импульсациясини бартараф қилади ва глутамат – тутқаноқ тутишлар генерациясида муҳим роль ўйнайдиган нейротрансмиттер бўшатилишини сусайтиради. Ушбу таъсирлар ламотриджиннинг тутқаноқ касалига қарши фаоллигига ёрдам бериши тахмин қилинади.

Шу билан бирга, ламотриджин қўшқутбли касалликда ўз терапевтик таъсирини кўрсатишига ёрдам берадиган механизмлар аниқланмаган, бироқ потенциал боғлиқ натрий каналлари билан ўзаро таъсири муҳим аҳамиятга эга бўлиши мумкин.

Фармакодинамик самаралар

Дори препаратларининг марказий нерв тизимига таъсирини баҳолаш учун ишлаб чиқилган тадқиқотларда соғлом кўнгиллиларда 240 мг дозада ламотриджин қўлланилганида олинган натижалар плацебодан фарқ қилмаган, 1000 мг фенитоин ва 10 мг диазепам қўлланилганида эса кўриш-ҳаракатланиш ўзаро мувофиқлиги, кўзлар ҳаракатланиши жиддий ёмонлашган, тананинг беихтиёр тебраниши ва субъектив седатив таъсирлар кучайган.

Бошқа тадқиқотда 600 мг карбамазепин бир мартали перорал дозаси қабул қилиниши кўриш-ҳаракатланиш ўзаро мувофиқлиги ва кўзлар ҳаракатланишини жиддий тарзда ёмонлаштирган, бир вақтнинг ўзида тананинг беихтиёр тебранишини ҳам, юрак қисқаришлари тезлигини ҳам кучайтирган, айти пайтда 150 мг ва 300 мг дозаларда ламотриджин қўлланилиш натижалари плацебодан фарқ қилмаган.

Леннокс-Гасто синдромида клиник самарадорлиги ва хавфсизлиги

Леннокс-Гасто синдроми билан боғлиқ хуружларда монотерапия тўғрисида маълумотлар йўқ.

Қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда васваса ва депрессия эпизодларини профилактика қилишда клиник самарадорлиги

I турдаги қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда васваса ва депрессия эпизодларини профилактика қилиш учун ламотриджин самарадорлиги иккита тадқиқотда баҳоланган.

SCAB2003 тадқиқоти кўп марказли, икки томонлама яширин, икки томонлама ниқобланган, плацебо ва литий препаратлари ёрдамида назорат қилинадиган, рандомизацияланган бўлиб, оғир даражали депрессив эпизодларни яқинда бошдан кечирган ёки ҳозирги вақтда бундай депрессив эпизодларга эга I турдаги қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда депрессия ва/ёки васвасага тушиш кайфиятлари ремиссиясини ва қайталанишини узоқ вақт профилактика қилиш қатъий белгиланган доза қабул қилиниши баҳоланган.

Ламотриджин билан монотерапия ёки ёрдамчи терапиядан фойдаланилган ҳолда аҳвол барқарорлаштирилганда, пациентлар рандомизация ёрдамида қуйидаги бешта даволаш гуруҳидан бирига тақсимланган: ламотриджин (қунига 50, 200, 400 мг), литий препаратлари (қон зардобидаги даражаси – 0,8 дан 1,1 ммоль/л гача) ёки плацебо максимал 76 ҳафта (18 ой) давомида. “Васваса ва депрессия эпизоди пайдо бўлиши туфайли аралашув вақти (ВАҚТ)” асосий якуний кўрсаткич бўлиб, бунда аралашув дейилганида, қўшимча фармакотерапия ёки электр-томир тортишиш терапияси тушунилади. SCAB2006 тадқиқоти SCAB2003 тадқиқоти каби ўхшаш дизайнга эга бўлган, бироқ SCAB2003 тадқиқотидан ламотриджин ўзгарувчан дозаланишини баҳолаш билан фарқ қилган (суткада 100 дан 400 мг гача) ва маниакал эпизодни яқинда бошдан кечирган ёки ҳозирги вақтда бундай эпизодга эга I турдаги қўшқутбли касаллик бўлган пациентларни ўз ичига олган. Натижалар қуйидаги 1-жадвалда келтирилган.

1-жадвал

I турдаги қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда васваса ва депрессия эпизодларини профилактика қилиш учун ламотриджин самарадорлиги тадқиқотлари натижаларининг резюмеси

76 ҳафтада эпизодларга эга бўлмаган пациентлар “нисбати”						
	SCAB2003 тадқиқоти I турдаги қўшқутбли касаллик			SCAB2006 тадқиқоти I турдаги қўшқутбли касаллик		
Мезонлар киритилиши	Оғир даражали депрессив эпизод			Оғир даражали депрессив эпизод		
	Ламотрид жин	Литий	Плацебо	Ламотрид жин	Литий	Плацебо
Аралашувларсиз	0.22	0.21	0.12	0.17	0.24	0.04
Р микдори, логарифмик даража мезони	0.004	0.006	-	0.023	0.006	-
Депрессия белгиларисиз	0.51	0.46	0.41	0.82	0.71	0.40
Р микдори, логарифмик даража мезони	0.047	0.209	-	0.015	0.167	-
Васваса белгиларисиз	0.70	0.86	0.67	0.53	0.64	0.37
Р микдори, логарифмик даража мезони	0.339	0.026	-	0.280	0.006	-

Ламотриджин қабул қилган пациентлар гуруҳида биринчи депрессия эпизоди ва биринчи васваса/гипомания эпизоди ёки аралаш эпизодлар пайдо бўлгунгача вақтни қўшимча ўрганиш натижасида, биринчи депрессия эпизоди пайдо бўлгунгача вақт плацебо қабул қилган пациентлардаги вақтдан анча кўпроқ бўлган. Даволаш гуруҳларида

васваса/гипомания эпизоди ёки аралаш эпизодлар пайдо бўлиш вақтига нисбатан фарқлар статистик аҳамиятсиз бўлган.

Ламотриджиннинг нормотимик препаратлар билан бирга қўлланилгандаги самарадорлиги етарлича ўрганилмаган.

Болалар (10-12 ёш) ва ўсмирлар (13-17 ёш)

Кўп марказли, плацебо-назорат қилинадиган, икки томонлама яширин, рандомизацияланган, препарат қўлланилиши бекор қилинган ҳолда параллел гуруҳларда ўтказилган тадқиқотда I турдаги қўшқутбли касаллик ташхисланган ва қўшқутбли эпизод ремиссия босқичига ўтган ёхуд антипсихотик ёки бошқа нормотимик препаратлар билан бирга ламотриджин билан даволаш вақтида аҳволи яхшиланган эркак ва аёл жинсидаги болалар ва ўсмирларда (10 ёшдан 17 ёшгача) васваса ва депрессия эпизодларини кечиктириш учун қўшимча қувватловчи терапия сифатида ламотриджин IR препаратининг қўлланилиши самарадорлиги ва хавфсизлиги ўрганилган. Дастлабки самарадорлик таҳлили натижаси (қўшқутбли эпизод бошлангунгача вақт – TOBE) статистик аҳамиятлиликлка эришмаган ($p = 0,0717$), шундай қилиб, самарадорлик намойиш қилинмаган. Бундан ташқари, хавфсизлик таҳлили натижалари ламотриджин қабул қилган пациентлар орасида суицидал хатти-ҳаракатлар тўғрисида хабарлар сони ошганлигини кўрсатган: 5% (4 нафар пациент) ламотриджин гуруҳида, плацебога нисбатан – 0 (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Ламотриджиннинг юрак ўтказувчанлигига таъсирини ўрганиш

Катта ёшдаги соғлом кўнгиллилар иштирокида ўтказилган тадқиқотларда ламотриджин кўп каррали дозаларининг (суткада 400 мг гача) юрак ўтказувчанлигига таъсири таҳлил қилинган, ушбу таъсир 12 та ажратмада ЭКГ ёрдамида баҳоланган. Ламотриджиннинг QT оралик вақтига плацебога нисбатан клиник аҳамиятли таъсири бўлмаган.

Фармакокинетикаси

Абсорбция

Ламотриджин ичаклардан биринчи ўтиш метаболизмига деярли учрамаган ҳолда тез ва бутунлай сўрилади. Қон плазмасида максимал концентрациясига препарат перорал қабул қилингандан сўнг тахминан 2,5 соатдан кейин эришилади. Овқатланишдан сўнг максимал концентрацияга эришиш вақти биров узаяди, бироқ абсорбция даражаси ўзгаришсиз қолади. Мувозанат ҳолатида максимал концентрациянинг сезиларли индивидуал тебранишлари кузатилади, бироқ ҳар бир алоҳида пациентда концентрация тебранишлари кам ҳолларда учрайди.

Тақсимланиши

Плазма оқсиллари билан боғланиши тахминан 55% ни ташкил этади. Препаратнинг плазма оқсиллари билан боғланишдан бўшатилиши токсикли таъсир ривожланишига олиб келиш эҳтимоли кам.

Тақсимланиш ҳажми 0,92 дан 1,22 л/кг гача ташкил этади.

Метаболизми

Ламотриджин метаболизмида УДФ-глюкуронилтрансфераза иштирок қилиши аниқланган. Ламотриджин дозасига қараб, биров даражада ўз шахсий метаболизмини ишга туширади. Бироқ ламотриджин бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратлар фармакокинетикасига таъсир этишини тасдиқловчи маълумотлар йўқ ва ламотриджиннинг P_{450} цитохроми тизими ферментлари томонидан метаболланадиган препаратлар билан ўзаро таъсири эҳтимоли кам.

Чиқарилиши

Соғлом одамларда мувозанатли концентрациялар ҳолатида ламотриджин умумий клиренси тахминан 30 мл/дақиқани ташкил этади. Ламотриджин асосан глюкуронидлар пайдо бўлиши билан бирга метаболланиб, улар буйраклар орқали чиқарилади. 10% дан камроғи организмдан сийдик билан ўзгармаган шаклда чиқарилади ва ламотриджин метаболизми маҳсуллариининг тахминан 2 фоизигина ахлат билан чиқарилади. Умумий клиренс ва ярим чиқарилиш даври дозага боғлиқ бўлмайди. Соғлом одамларда ярим

чиқарилиш даври ўртача 33 соатни (14 соатдан 103 соатгача доирада) ташкил этади. Жильбер синдроми бўлган пациентлар иштирокида ўтказилган тадқиқотларда препарат умумий клиренси ўртача кўрсаткичининг назорат гуруҳига нисбатан 32% га пасайиши кузатилган, бироқ, бу умумий популяция учун меъёрий миқдорлар доирасидан четга чиқмаган.

Ламотриджиннинг ярим чиқарилиш даврига бир қўлланиладиган препаратлар қабул қилиниши сезиларли даражада таъсир этади. Ярим чиқарилиш ўртача даври карбамазепин ва фенитоин каби глюкуронизация индукторлари ҳисобланган препаратлар билан бир вақтда қўлланилганида тахминан 14 соатгача қисқаради ва фақат вальпроат билан бирга қўлланилганида ўртача тахминан 70 соатгача узаяди ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

Пропорционаллик

Ламотриджин фармакокинетикаси максимал тадқиқ қилинган 450 мг гача дозада бир марта қабул қилинганда чизикли хусусиятга эга бўлади.

Алоҳида пациентлар гуруҳлари

Болалар

Клиренс, тана вазнига қараб, болаларда катта ёшдаги пациентлардагига нисбатан юқори бўлади, беш ёшгача бўлган болаларда энг юқори кўрсаткичларга эга бўлади. Болаларда ламотриджин ярим чиқарилиш даври, одатда, катта ёшдаги пациентлардагига нисбатан қисқароқ бўлади, карбамазепин ва фенитоин каби ферментлар индукторлари билан бир вақтда қўлланилганида тахминан 7 соат ўртача миқдор ва фақат вальпроат билан бирга қўлланилганида ўртача миқдорлар 45 соатдан 50 соатгача узаяди ("Қўллаш усули ва дозалари" бўлимига қаранг).

2 ойликдан 26 ойликгача бўлган болалар

2 ойликдан 26 ойликгача, тана вазни 3 кг дан 16 кг гача бўлган 143 нафар болада клиренс 2 ёшдан катта ёшдаги болалардаги каби кг тана вазнига бир хил перорал дозалар қабул қилган каттароқ ёшдаги худди шундай тана вазнига эга болаларга нисбатан камайган. 26 ойликдан кичик ёшдаги болаларда ўртача ярим чиқарилиш даври ферментларни кучайтирувчи препаратлар билан комбинацияда қўлланилганида 23 соат, вальпроат билан бирга қўлланилганида 136 соат ва ферментлар индукторларисиз/ингибиторларисиз даволанган пациентларда 38 соатни ташкил этган. 2 ойликдан 26 ойлик болалар ёшигача пациентлар гуруҳида препарат клиренси перорал қабул қилинганида юқори индивидуаларо вариабеллик билан хусусиятланган (47%). 2 ойликдан 26 ойлик ёшгача бўлган болаларда қон зардобиди прогноз қилинадиган концентрация даражалари, умуман, катта ёшдаги болалардаги даражалар доирасида бўлган, гарчи C_{max} юқориरोқ миқдорлари 10 кг дан камроқ тана вазнига эга айрим болаларда эҳтимол кузатилиши мумкин.

Кекса ёшдаги пациентлар

Бир хил тадқиқотларга киритилган тутқаноқ касали бўлган ёш пациентларда ҳам, кекса ёшдаги пациентларда ҳам касалликнинг фармакокинетик таҳлили натижалари ламотриджин клиренсининг клиник аҳамиятли фарқларини кўрсатмаган. Ламотриджин бир марта қабул қилинганидан сўнг умумий клиренс 20 ёшда 35 мл/дақиқадан 70 ёшда 31 мл/дақиқাগача камайган. 48 ҳафта даволашдан сўнг ёш пациентлар ва кекса ёшдаги пациентлар гуруҳлари ўртасида пасайиш 41 дан 37 мл/дақиқাগача 10% ни ташкил этган. Бундан ташқари, ламотриджин фармакокинетикаси 150 мг бир мартали доза қабул қилинганидан сўнг 12 нафар соғлом кекса ёшдаги пациентда ўрганилган. Кекса ёшдаги пациентларда клиренснинг ўртача миқдори (0,39 мл/дақиқа/кг) ёш ва ўрта ёшдаги шахслар иштирокида ўтказилган тўққизта тадқиқотда 30 дан 450 мг гача бир мартали доза қабул қилинганидан сўнг олинган клиренснинг ўртача миқдори доирасида (0,31 дан 0,65 мл/дақиқа/кг гача) бўлган.

Буйраклар функциялари бузилиши

Сурункали буйрак етишмовчилиги бўлган ўн икки нафар кўнгилли, улардан олти киши гемодиализда, бир мартали 100 мг дозада ламотриджин қабул қилган. Клиренс ўртача

миқдори соғлом кўнгиллилардаги 0,58 мл/дақиқа/кг га нисбатан 0,42 мл/дақиқа/кг (сурункали буйрак етишмовчилиги), 0,33 мл/дақиқа/кг (гемодиализ муолажалари ўртасида) ва 1,57 мл/дақиқа/кг ни (гемодиализ вақтида) ташкил этган. Қон плазмасидан ўртача ярим чиқарилиш даври соғлом кўнгиллилардаги 26,2 соатга нисбатан 42,9 соат (сурункали буйрак етишмовчилиги), 57,4 соат (гемодиализ муолажалари ўртасида) ва 13,0 соатни (гемодиализ вақтида) ташкил этган. Организмдаги ламотриджин миқдоридан, ўртача, тахминан 20% (5,6 дан 35,1 гача доирада) 4 соатли гемодиализ сеанси давомида чиқарилган. Ушбу пациентлар популяциясида ламотриджин дастлабки дозаси бирга қўлланиладиган препаратлар қабул қилиниши ҳисобга олинган ҳолда танланиши керак. Қувватловчи терапевтик дозанинг пасайтирилиши буйраклар функциялари жиддий бузилишлари бўлган пациентларда самарали бўлиши мумкин (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Жигар функциялари бузилиши

Турли даражали жигар етишмовчилиги бўлган 24 нафар пациентда ва назорат гуруҳидаги 12 нафар соғлом кўнгиллида ламотриджин бир марта қўлланилишини баҳолаш учун фармакокинетик тадқиқот ўтказилган. Ламотриджин клиренсининг ўртача миқдори жигар етишмовчилиги таснифи бўйича А, В ёки С (Чайлд-Пью бўйича тасниф) даражасига эга пациентларда, назорат гуруҳидаги соғлом кўнгиллилардаги 0,34 мл/дақиқа/кг га нисбатан, тегишли равишда, 0,31, 0,24 ёки 0,10 мл/дақиқа/кг ни ташкил этган. Одатда, бошланғич, оширилган ва қувватловчи дозалар ўртача ёки оғир даражали жигар функциялари бузилишлари бўлган пациентларда камайтирилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Қўлланилиши

Тутқанокда

Катта ёшдаги пациентлар ва 13 ёшдан катта ўсмирларга

- Тутқанок касали монотерапияси ёки ёрдамчи терапияси, шу жумладан парциал ва генерализацияланган хуружларда, шунингдек тоник-клоник хуружларда.
- Леннокс-Гасто синдроми билан боғлиқ хуружлар. Ланистор® препарати қўшимча терапия сифатида қўлланилади, бироқ бирламчи тутқанок касалига қарши препарат (AED) сифатида ҳам фойдаланиш мумкин, Леннокс-Гасто синдроми даволашни шундан бошлаш керак.

Қўшқутбли касаллик

18 ёшдан катта пациентлар

- Кўпроқ депрессив эпизодлар кузатиладиган I турдаги қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда депрессия эпизодларини профилактика қилиш.

Ланистор® ўткир васваса ёки депрессия эпизодларини даволаш учун мўлжалланмаган.

Қўллаш усули ва дозалари

Ланистор® препарати таблеткалари чайнамасдан ва бўлинмасдан бутунлигича ютилиши керак.

Агар ламотриджин мўлжалланган дозаси (масалан, тутқанок касали бўлган болаларни ёки жигар етишмовчилиги бўлган пациентларни даволаш учун) бутун таблеткаларга мувофиқ келмаса, буюриладиган доза бутун таблеткалар камроқ миқдорига тенгдир.

Даволашни такроран бошлаш

Даволашни тўхтатиб қўйган пациентга такрорий терапия буюрилганида, қувватловчи дозага эришиш учун доза оширилиш заруриятини аниқ белгилаш керак, чунки юқори бошланғич доза туфайли жиддий тери тошмалари пайдо бўлиши ва ламотриджин дозасини ошириш юзасидан тавсия этилган схемадан ошириб юбориш хавфи мавжуд (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Аввалги дозани қабул қилиш вақти ўртасида оралик қанчалик катта бўлса, қувватловчи доза даражасигача дозани ошириш схемасига шунчалик кўпроқ эътибор қаратилиши керак. Ламотриджинни қабул қилиш

тўхтатилганидан сўнг оралиқ вақт ярим чиқарилиш давридан 5 барабар юқори бўлганда, Ланистор® препарати дозасини, одатда, тегишли схемага мувофиқ қувватловчи дозага етгунгача ошириш керак.

Агар даволаш ламотриджиннинг аввалги қўлланилиши билан боғлиқ тошмалар пайдо бўлиши сабабли тўхтатилган бўлса, Ланистор® препарати билан терапияни такроран бошлаш тавсия этилмайди. Бундай ҳолатда, препаратни такрорий буюриш тўғрисидаги масалани ҳал қилишда даволашдан кутиладиган фойдани ва хавф эҳтимолини солиштириб қўриш керак.

Тутқаноқ касали

Катта ёшдаги пациентлар ва 13 ёшдан катта ўсмирлар учун тавсия этиладиган дозани ошириш ва қувватловчи дозалаш схемаси куйидаги 2-жадвалда келтирилган. Тошмалар пайдо бўлиш хавфи туфайли ламотриджин дастлабки дозаланишини ва келгуси дозани ошириш суръатини ошириб юбормаслик керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Бирга қўлланиладиган тутқаноқ касалига қарши препаратларни қабул қилиш бекор қилинган ёхуд ламотриджин билан даволаш схемасига бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратлар қўшилган ҳолатларда, уларнинг ламотриджин фармакокинетикасига таъсири самарасини ҳисобга олиш керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

2-жадвал.

Катталар ва 13 ёшдан катта ўсмирларда тутқаноқ касалини даволашнинг тавсия этиладиган схемаси

Даволаш схемаси	1 ва 2-ҳафта	3 ва 4-ҳафта	Одатдаги қувватловчи доза
Монотерапия	Бир кунда 25 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 50 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 100 - 200 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш). Қувватловчи ҳолатга эришиш учун дозалар ҳар ҳафтада максимал 50 - 100 мг га ёки икки ҳафта давомида оптимал терапевтик самарага эришилгунгача оширилиши мумкин. Айрим пациентларга кутилган терапевтик самарага эришиш учун бир кунда 500 мг талаб қилинган.
Вальпроат билан ёрдамчи терапия (ламотриджин глюкуронизацияси ингибитори) – (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).			
Ушбу дозалаш схемасидан вальпроат билан бирга қабул қилинганида ҳар қандай бошқа бирга қабул қилинадиган препаратлар қўлланилиши ҳисобга олинмаган ҳолда фойдаланиш керак.	Бир кунда 12.5 мг (кунора буюриладиган 25 мг доза)	Бир кунда 25 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 100 - 200 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш). Қувватловчи ҳолатга эришиш учун дозалар ҳар ҳафтада максимал 25-50 мг га ёки икки ҳафта давомида оптимал терапевтик самарага эришилгунгача оширилиши мумкин.

ВальпроатСИЗ ламотриджин глюкуронизацияси индукторлари билан ёрдамчи терапия				
Ушбу дозалаш схемасидан вальпроатсиз, бироқ қуйидаги препаратлар қўлланилган ҳолда фойдаланиш керак: <i>Фенитоин</i> <i>Карбамазепин</i> <i>Фенобарбитал</i> <i>Примидон</i> <i>Рифампицин</i> <i>Лопинавир/Ритонавир</i>	Бир кунда 50 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 100 мг (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)	Бир кунда 200 - 400 мг (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза). Қувватловчи ҳолатга эришиш учун дозалар ҳар ҳафтада максимал 100 мг га ёки икки ҳафта давомида оптимал терапевтик самарага эришилгунгача оширилиши мумкин. Айрим пациентларга кутилган терапевтик самарага эришиш учун бир кунда 700 мг талаб қилинган.	
ВальпроатСИЗ ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторлариСИЗ ёрдамчи терапия				
Ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтирмайдиган ва кучайтирмайдиган бошқа препаратлар билан бирга қўлланилади.	Бир кунда 25 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 50 мг (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)	Бир кунда 100 - 200 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш). Қувватловчи ҳолатга эришиш учун дозалар ҳар ҳафтада максимал 50-100 мг га ёки икки ҳафта давомида оптимал терапевтик самарага эришилгунгача оширилиши мумкин.	
Айни вақтда ламотриджин билан фармакокинетик таъсири номаълум бўлган препаратларни қабул қилувчи пациентлар (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг) вальпроат бирга қўлланилган ҳолда ламотриджин учун тавсия этилган дозалаш схемасидан фойдаланишлари керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).				

Болалар ва 12 ёшгача бўлган ўсмирлар

Ушбу дори шакли болалар ва 12 ёшдан кичик ёшдаги ўсмирларга тавсия этилмайди.

Қўшқутбли касаллик

18 ёшдан катта ёшдаги пациентлар учун тавсия этиладиган дозани ошириш ва қувватловчи дозалаш схемаси қуйидаги жадвалларда келтирилган. Ушбу ўтиш схемаси пациент ахволини барқарорлаштириш учун қувватловчи дозага эришилгунгача олти ҳафта давомида ламотриджин дозасининг аста-секин ошириб борилишини ўз ичига олади (3-жадвал), сўнгра клиник жиҳатдан мақсадга мувофиқ ҳолатда, бошқа психотроп ва/ёки тутқаноқ касалига қарши препаратларни қабул қилиш тўхтатилиши мумкин (4-жадвал). Бошқа психотроп ва/ёки тутқаноқ касалига қарши препаратлар қўшилгандан сўнг дозаларга тузатиш киритиш схемаси ҳам қуйидаги 5-жадвалда келтирилган. Тошмалар пайдо бўлиш хавфи туфайли ламотриджин дастлабки дозаланишини ва келгуси дозани ошириш суръатини ошириб юбормаслик керак (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

3-жадвал.

18 ёшдан катта пациентларда қўшқутбли касалликни даволашда тавсия этиладиган пациент аҳволини барқарорлаштириш учун керакли суткалик қувватловчи дозалаш даражасига эришилгунгача дозани ошириб бориш схемаси

Даволаш схемаси	1 ва 2- ҳафта	3 ва 4-ҳафта	5-ҳафта	Барқарорлаштириш учун белгиланган доза (6-ҳафта)*
Ламотриджин билан монотерапия ЁКИ вальпроатСИЗ ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторлариСИЗ ёрдамчи терапия (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг)				
Ушбу дозалаш схемасидан ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтирмайдиган ва кучайтирмайдиган бошқа препаратлар билан бирга фойдаланиш керак.	Бир кунда 25 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 50 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш)	Бир кунда 100 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш)	Бир кунда 200 мг – оптимал терапевтик самарага эришиш учун одатдаги белгиланган доза (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш). Бир кунда 100 - 400 мг доирасида дозалардан клиник тадқиқотларда фойдаланилади.
Вальпроат билан ёрдамчи терапия (ламотриджин глюкуронизацияси ингибитори) – (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг)				
Ушбу дозалаш схемасидан вальпроат билан бирга қабул қилинганида ҳар қандай бошқа бирга қабул қилинадиган препаратлар кўлланилиши ҳисобга олинмаган ҳолда фойдаланиш керак.	Бир кунда 12.5 мг (кунора буюрилади ган 25 мг доза)	Бир кунда 25 мг (кунига бир марта)	Бир кунда 50 мг (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш)	Бир кунда 100 мг – оптимал терапевтик самарага эришиш учун одатдаги белгиланган доза (кунига бир марта ёки дозани бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлиш). Клиник самарадорликка қараб, бир кунда максимал 200 мг дозадан фойдаланиш мумкин.
ВальпроатСИЗ ламотриджин глюкуронизацияси индукторлари билан ёрдамчи терапия (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг)				

Ушбу дозалаш схемасидан вальпроатсиз, бироқ қуйидаги препаратлар қўлланилган ҳолда фойдаланиш керак: <i>Фенитоин</i> <i>Карбамазепин</i> <i>Фенобарбитал</i> <i>Примидон</i> <i>Рифампицин</i> <i>Лопинавир</i> / <i>Ритонавир</i>	Бир кунда 50 мг (қунига бир марта)	Бир кунда 100 мг (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)	Бир кунда 200 мг (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)	6-ҳафтада – бир кунда 300 мг, зарур ҳолларда, оптимал терапевтик самарага эришиш учун одатдаги белгиланган доза 7-ҳафтада 400 мг гача оширилади (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)
---	---	--	--	---

Айни вақтда ламотриджин билан фармакокинетик таъсири номаълум бўлган препаратларни қабул қилувчи пациентлар (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг) ламотриджин ва вальпроат бирга қўлланилганда тавсия этиладиган дозани ошириш схемасидан фойдаланишлари керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

* Клиник самарадорликка қараб, пациент ҳолатини барқарорлаштириш учун керакли белгиланган доза ўзгартирилади.

4-жадвал.

Бирга қўлланиладиган препаратлар бекор қилинганидан сўнг 18 ёшдан катта пациентларда қўшқутбли касалликни даволашда пациент аҳволини барқарорлаштириш учун керакли ламотриджин умумий суткалик дозасини таъминлаш схемаси

Пациент аҳволини барқарорлаштириш учун керакли белгиланган суткалик қувватловчи дозага эришилиши билан қуйида кўрсатилганидек бошқа препаратлар қўлланилиши бекор қилиниши мумкин:

Даволаш схемаси	Ламотриджиннинг жорий барқарорлаштириш дозаси (бекор қилиш бошлангунгача)	1-ҳафта (бекор қилиш бошланиши)	2-ҳафта	3-ҳафта ва ҳ.к.*
-----------------	---	--	---------	------------------

Вальпроат қўлланилишини бекор қилиш (ламотриджин глюкуронизацияси ингибитори) – (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), ламотриджиннинг дастлабки дозасига боғлиқ бўлади.

Вальпроат қўлланилишини бекор қилингандан сўнг ламотриджиннинг барқарорлаштириш дозаси икки баравар оширилади, бунда дозани ошириш ҳафтасига 100 мг дан ошириб юборилмайди.	Бир кунда 100 мг	Бир кунда 200 мг	Ушбу доза таъминланади (бир кунда 200 мг) (бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза)	
	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 400 мг	Ушбу доза таъминланади (бир кунда 400 мг)

Ламотриджин глюкуронизацияси индуктори қўлланилишини бекор қилиш (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), ламотриджиннинг дастлабки дозасига боғлиқ бўлади.

Ушбу дозалаш схемасидан куйидаги препаратлар қўлланилиши бекор қилингандан сўнг фойдаланиш керак: <i>Фенитоин</i> <i>Карбамазепин</i> <i>Фенобарбитал</i> <i>Примидон</i> <i>Рифампицин</i> <i>Лопинавир</i> / <i>Ритонавир</i>	Бир кунда 400 мг	Бир кунда 400 мг	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 200 мг
	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 225 мг	Бир кунда 150 мг
	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 150 мг	Бир кунда 100 мг

Ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтirmайдиган ва кучайтirmайдиган препаратлар қўлланилишини бекор қилиш (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг)

Ушбу дозалаш схемасидан ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтirmайдиган ва кучайтirmайдиган бошқа препаратлар қўлланилиши бекор қилингандан фойдаланиш керак.	Дозани аста-секин ошириш жараёнида эришилган белгиланган дозани қабул қилиш таъминланади (бир кунда 200 мг; бир кунда 2 марта қабул қилишга бўлинган доза) (дозалар доираси: бир кунда 100-400 мг)
--	--

Айни вақтда ламотриджин билан фармакокинетик таъсири номаълум бўлган препаратларни қабул қилувчи пациентларга (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг) ламотриджин учун тавсия этилган дозалаш схемаси мавжуд дозани таъминлаш ва унга клиник самарадорлиги асосида тузатиш киритиш ҳисобланади (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

* Зарур ҳолларда, доза бир кунда 400 мг гача оширилиши мумкин.

5-жадвал.

Бошқа препаратлар қўшилгандан сўнг 18 ёшдан катта пациентларда қўшқутбли касалликни даволашда ламотриджин суткалик дозасига тузатиш киритиш схемаси

Бошқа препаратлар қўшилгандан сўнг ламотриджин суткалик дозасига тузатиш киритиш клиник тажрибаси мавжуд эмас. Бироқ дорилар ўзаро таъсири тўғрисидаги маълумотларга асосланган ҳолда куйидаги схемани тавсия этиш мумкин:

Даволаш схемаси	Ламотриджиннинг мавжуд барқарорлаштириш дозаси (препаратлар қўшилгунгача)	1-ҳафта (препаратларни қўшиш бошланиши)	2-ҳафта	3-ҳафта ва ҳ.к.
-----------------	---	---	---------	-----------------

Вальпроат қўшилиши (ламотриджин глюкуронизацияси ингибитори) – (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), ламотриджиннинг дастлабки дозасига боғлиқ бўлади.					
Ушбу дозалаш схемасидан вальпроат қўшилганда ҳар қандай бошқа бирга қўлланиладиган препаратлар ҳисобга олинмаган ҳолда фойдаланиш керак.	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 100 мг	Ушбу доза таъминланади (бир кунда 100 мг)		
	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 150 мг	Ушбу доза таъминланади (бир кунда 150 мг)		
	Бир кунда 400 мг	Бир кунда 200 мг	Ушбу доза таъминланади (бир кунда 200 мг)		
Вальпроат қўлланилмайдиган пациентларга ламотриджин глюкуронизацияси индуктори қўшилиши (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг), ламотриджиннинг дастлабки дозасига боғлиқ бўлади.					
Ушбу дозалаш схемасидан вальпроатсиз, бироқ қуйидаги препаратлар қўшилган ҳолда фойдаланиш керак: <i>Фенитоин</i> <i>Карбамазетин</i> <i>Фенобарбитал</i> <i>Примидон</i> <i>Рифампицин</i> <i>Лопинавир /Ритонавир</i>	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 200 мг	Бир кунда 300 мг	Бир кунда 400 мг	
	Бир кунда 150 мг	Бир кунда 150 мг	Бир кунда 225 мг	Бир кунда 300 мг	
	Бир кунда 100 мг	Бир кунда 100 мг	Бир кунда 150 мг	Бир кунда 200 мг	
Ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтirmайдиган ва кучайтirmайдиган препаратлар қўшилиши (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг)					
Ушбу дозалаш схемасидан ламотриджин глюкуронизациясини жиддий сусайтirmайдиган ва кучайтirmайдиган бошқа препаратлар билан бирга фойдаланиш керак.	Дозани аста-секин ошириш жараёнида эришилган белгиланган дозани қабул қилиш таъминланади (бир кунда 200 мг; дозалар доираси: бир кунда 100-400 мг)				
Айни вақтда ламотриджин билан фармакокинетик таъсири номаълум бўлган препаратларни қабул қилувчи пациентлар (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг) вальпроат бирга қўлланилганда тавсия этилган ламотриджинни дозалаш схемасидан фойдаланишлари керак.					

Қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда Ланистор® препарати қўлланилишининг тўхтатилиши

Клиник тадқиқотларда ламотриджин қўлланилиши тўсатдан бекор қилингандан сўнг плацебога нисбатан ножўя реакциялар такрорланиш тезлиги, оғирлик даражаси ёки тури кўпайиши кузатилмаган. Шу туфайли пациентлар Ланистор® препаратини қабул қилишни доза аста-секин камайтирилмаган ҳолда тўхтатишлари мумкин.

Болалар ва 18 ёшгача бўлган ўсмирлар

Ламотриджин болалар ва 18 ёшгача бўлган ўсмирларда фойдаланиш учун тавсия этилмайди, чунки даволаш бекор қилинган ҳолда ўтказилган рандомизацияланган тадқиқот натижалари сезиларли самарадорликни намойиш қилмаган ва ўз жонига суиқасд қилиш ҳолатлари юқори такрорланиш тезлигини кўрсатган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Пациентлар алоҳида гуруҳлари учун Ланистор® препаратини дозалаш бўйича умумий тавсиялар

Гормонал контрацептивлар қабул қилувчи аёллар

“Этинилэстрадиол/левоноргестрел” (30 мкг/150 мкг) комбинациясидан фойдаланиш ламотриджин клиренсини тахминан икки марта оширади, бу эса препарат даражаси пасайишига олиб келади. Максимал терапевтик самарага эришиш учун титрлашдан сўнг ламотриджиннинг юқорироқ (икки баравар) кувватловчи дозалари талаб қилиниши мумкин. Контрацептив қўлланишидан бўш бўлган ҳафта давомида ламотриджин даражалари икки баравар ошиши кузатилган. Дозага боғлиқ ножўя таъсирларни истисно қилиб бўлмаслиги туфайли танлаш усули сифатида бўш ҳафтасиз узлуксиз гормонал контрацепциядан ёки ногормонал контрацепция усулидан фойдаланиш заруриятини ҳисобга олиш керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг).

Ҳозирда ламотриджиннинг кувватловчи дозаларини қабул қилаётган ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилмаётган пациент аёлларда гормонал контрацептивлар қўлланилишининг бошланиши

Ламотриджиннинг кувватловчи дозаси аксарият ҳолатларда икки баравар оширилиши керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг). Гормонал контрацепция қўлланилиши бошланган пайтдан эътиборан, индивидуал клиник самарага қараб, ламотриджин дозасини ҳар ҳафтада 50-100 мг/суткага ошириш тавсия этилади. Ламотриджин дозаси оширилганда клиник жавоб бўлмаган ҳолатда ушбу чегаралардан ошириш тавсия этилмайди. Гормонал контрацептивлар қўлланилиши бошлангунгача ва бошлангандан сўнг қон зардобида ламотриджин концентрацияси аниқланиши ламотриджиннинг асосий концентрацияси таъминланаётганлигининг тасдиғи сифатида баҳоланиши мумкин. Зарур ҳолларда, ламотриджин дозасига тузатиш киритилиши керак. Бир ҳафталик танаффусни (“бир ҳафта контрацептив қабул қилмасликни”) ўз ичига оладиган схема бўйича гормонал контрацептивлар қабул қилаётган аёлларда қон зардобидаги ламотриджин даражаси мониторингини фаол даволашнинг 3-ҳафтаси давомида, яъни қабул қилиш циклининг 15-кунидан 21-кунигача ўтказиш керак. Буни ҳисобга олган ҳолда, танлов усули сифатида танаффус ҳафтасиз контрацепция – узлуксиз гормонал контрацепциядан ёки ногормонал контрацепция усулларидан фойдаланиш керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг).

Ҳозирда ламотриджиннинг кувватловчи дозаларини қабул қилаётган ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилмаётган пациент аёлларда гормонал контрацептивлар қўлланилишининг тўхтатилиши

Ламотриджиннинг кувватловчи дозаси аксарият ҳолатларда 50% камайтирилиши керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлимларига қаранг). Даволашга клиник жавобга асосланган ҳолда, ламотриджиннинг суткалик дозасини 3 ҳафта давомида ҳафтасига 50-100 мг дан (ҳафтасига умумий суткалик дозанинг 25% идан кўп бўлмаган миқдорда) аста-секин камайтириб бориш тавсия этилади. Гормонал контрацептивлар қўлланилиши тўхтатилгунгача ва тўхтатилгандан сўнг қон зардобида ламотриджин концентрацияси аниқланиши ламотриджиннинг асосий концентрацияси таъминланаётганлигининг тасдиғи сифатида баҳоланиши мумкин. Бир ҳафталик танаффусни (“бир ҳафта контрацептив қабул қилмасликни”) ўз ичига оладиган схема бўйича гормонал контрацептивлар қабул қилиш тўхтатилишини хоҳлаган аёлларда қон зардобидаги ламотриджин даражаси мониторингини фаол даволашнинг 3-ҳафтаси давомида, яъни қабул қилиш циклининг 15-кунидан 21-кунигача ўтказиш керак. Қон зардобида ламотриджин концентрациясини аниқлаш гормонал контрацепция доимий тўхтатилгандан сўнг биринчи ҳафта давомида амалга оширилиши керак.

Ҳозирда гормонал контрацептивлар қабул қилаётган пациент аёлларда ламотриджин қўлланилишининг бошланиши

Ламотриджин дозаларини ошириш юқоридаги жадвалларда келтирилган тавсия этилган схемага мувофиқ амалга оширилиши керак.

Ҳозирда ламотриджиннинг қувватловчи дозаларини қабул қилаётган ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилаётган пациент аёлларда гормонал контрацептивлар қўлланилишининг бошланиши ва тўхтатилиши

Ламотриджиннинг тавсия этиладиган қувватловчи дозасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди.

Атазанавир/ритонавир билан бирга қўлланилиши

Атазанавир/ритонавир билан мавжуд терапияга ламотриджин қўшилганида ламотриджин дозаларини ошириш юзасидан тавсия этиладиган схемага ҳеч қандай тузатиш киритишлар талаб қилинмайди.

Ҳозирда ламотриджиннинг қувватловчи дозаларини қабул қилаётган ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилмаётган пациентларда, агар атазанавир/ритонавир билан даволаш қўшилса ламотриджин дозасини ошириш ёки атазанавир/ритонавир қўлланилиши тўхтатилса ламотриджин дозасини камайтириш талаб қилиниши мумкин. Ламотриджин дозасига тузатиш киритиш заруриятини аниқлаш учун қон плазмасида препарат концентрацияси назорати атазанавир/ритонавир қўлланилиши бошлангандан ёки бекор қилингандан сўнг 2 ҳафта олдин ва ушбу муддат давомида ўтказилиши керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

Лопинавир/ритонавир билан бирга қўлланилиши

Лопинавир/ритонавир билан мавжуд терапияга ламотриджин қўшилганида ламотриджин дозаларини ошириш юзасидан тавсия этиладиган схемага ҳеч қандай тузатиш киритишлар талаб қилинмайди.

Ҳозирда ламотриджиннинг қувватловчи дозаларини қабул қилаётган ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилмаётган пациентларда, агар лопинавир/ритонавир билан даволаш қўшилса ламотриджин дозасини ошириш ёки лопинавир/ритонавир қўлланилиши тўхтатилса ламотриджин дозасини камайтириш талаб қилиниши мумкин. Ламотриджин дозасига тузатиш киритиш заруриятини аниқлаш учун қон плазмасида препарат концентрацияси назорати лопинавир/ритонавир қўлланилиши бошлангандан ёки бекор қилингандан сўнг 2 ҳафта олдин ва ушбу муддат давомида ўтказилиши керак (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг).

Кекса ёшдаги (65 ёшдан катта) пациентлар

Тавсия этиладиган дозалаш схемасига тузатиш киритиш талаб қилинмайди. Ушбу ёш гуруҳида ламотриджин фармакокинетикаси ёшроқ пациентлардаги бундай кўрсаткичдан жиддий фарқ қилмайди (“Фармакокинетикаси” бўлимига қаранг).

Буйраклар функциялари бузилиши

Буйрак етишмовчилиги бўлган пациентларга Ланистор® препарати буюрилишида эҳтиёткорликка риоя қилиш керак. Буйрак етишмовчилигининг терминал босқичидаги пациентлар учун ламотриджиннинг дастлабки дозалари бирга қўлланиладиган препаратлар қабул қилиниши ҳисобга олинган ҳолда танланиши керак. Буйраклар функциялари жиддий бузилишлари бўлган пациентлар учун камайтирилган қувватловчи дозалар самарали бўлиши мумкин (“Махсус кўрсатмалар” ва “Фармакокинетикаси” бўлимларига қаранг).

Жигар етишмовчилиги

Одатда, дастлабки доза, дозани ошириш ва қувватловчи дозани ўртача даражали (Чайлд-Пью шкаласи, В даражали) жигар функциялари бузилиши бўлган пациентларда тахминан 50% ва оғир даражали (Чайлд-Пью шкаласи, С даражали) жигар функциялари бузилиши бўлган пациентларда 75% камайтириш керак. Дозани ошириш ва қувватловчи дозага клиник самарага мувофиқ тузатиш киритилади (“Фармакокинетикаси” бўлимига қаранг).

Ножўя таъсирлари

Тутқаноқ касалида ва қўшқутбли касалликда ламотриджин қўлланилиши юзасидан назорат қилинадиган клиник тадқиқотлар маълумотларига ва бошқа клиник тажрибага асосланиб, қуйидаги жадвалда келтирилган нохуш таъсирлар аниқланган. Ножўя таъсирлар такрорланиш тезлиги тоифалари назорат қилинадиган клиник тадқиқотлар маълумотлари асосида келтирилган ҳамда тутқаноқ касали монотерапияси ҳолатларида † белгиси ва қўшқутбли касалликни даволаш ҳолатларида § белгиси билан қайд этилган. Тутқаноқ касалида олинган клиник тадқиқотлар маълумотларида ва қўшқутбли касалликда олинган маълумотларда ножўя таъсирлар такрорланиш тезлиги тоифалари бўйича фарқлар мавжуд бўлган ҳолатларда жадвалда ўртача такрорланиш тезлиги келтирилган. Бунда, назорат қилинадиган клиник тадқиқот маълумотлари бўлмаган жойда такрорланиш тезлиги тоифалари бошқа клиник тажриба натижалари бўйича олинган. Ножўя таъсирларни таснифлаш учун қуйидаги даражаланишдан фойдаланилади: жуда тез-тез ($\geq 1/10$); тез-тез ($\geq 1/100$ дан $< 1/10$ гача); тез-тез эмас ($\geq 1/1000$ дан $< 1/100$ гача); кам ҳолларда ($\geq 1/10,000$ дан $< 1/1000$ гача); жуда кам ҳолларда ($< 1/10,000$), такрорланиш тезлиги номаълум (мавжуд маълумотлар бўйича баҳоланиши мумкин эмас).

Тизим-аъзолар синфи	Ножўя таъсирлар	Такрорланиш тезлиги
Қон ва лимфатик тизим томонидан бузилишлар	Гематологик бузилишлар ¹ , шу жумладан нейтропения, лейкопения, анемия, тромбоцитопения, панцитопения, апластик анемия, агранулоцитоз.	жуда кам ҳолларда
	Лимфаденопатия ¹	такрорланиш тезлиги номаълум
Иммун тизим томонидан бузилишлар	Дори препаратига ўта юқори сезувчанлик синдроми ² (шу жумладан, тана ҳарорати ошиши, лимфаденопатия, юз шишиши, гематологик оғишлар ва жигар функциялари бузилишлари, диссеминацияланган томир ичида қон қуюлиши, полиорган етишмовчилиги каби симптомлар).	жуда кам ҳолларда
Психик бузилишлар	Агрессия, асабийлашиш	тез-тез
	Фикрлашда чалғишлар, галлюцинациялар, тана аъзоларининг пир-пир учиши (тик касалликлари).	жуда кам ҳолларда
	Тунги босинқирашлар	такрорланиш тезлиги номаълум
Нерв тизими томонидан бузилишлар	Бош оғриши [§]	жуда тез-тез
	Серуйкулик ^{†§} , бош айланиши ^{†§} , тремор [†] , уйқусизлик [†] , каттик ҳаяжонланиш [§]	тез-тез
	Атаксия [†]	тез-тез эмас
	Нистагм [†]	кам ҳолларда
	Нотурғунлик, ҳаракатланиш бузилишлари, Паркинсон касаллиги зўрайиши ³ , экстрапирамидал таъсирлар, хореоатетоз [†] , хуружлар тезлашиши.	жуда кам ҳолларда
	Асептик менингит (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).	кам ҳолларда
Кўриш органи	Диплопия [†] , кўриш майдони хиралашиши [†]	тез-тез эмас

томонидан бузилишлар	Конъюнктивит	кам ҳолларда
Меъда-ичак йўллари томонидан бузилишлар	Кўнгил айланиши [†] , қайт қилиш [†] , диарея [†] , оғиз қуриши [§]	тез-тез
Жигар ва ўт чиқариш йўллари томонидан бузилишлар	Жигар етишмовчилиги, жигар дисфункцияси ⁴ , функционал жигар намуналари кўрсаткичлари ошиши.	жуда кам ҳолларда
Тери ва тери ости бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар	Тери тошмаси ^{5†§}	жуда тез-тез
	Алопеция	тез-тез эмас
	Стивенс-Джонсон синдроми [§]	кам ҳолларда
	Токсикли эпидермал некролиз	жуда кам ҳолларда
	Эозинофилия ва тизимли симптомлар билан дори реакцияси (DRESS-синдром)	жуда кам ҳолларда
Мушак, суяк ва бириктирувчи тўқималар томонидан бузилишлар	Артралгия [§]	тез-тез
	Тери силесимон реакциялар	жуда кам ҳолларда
Умумий касалликлар ва дори юборилган жойдаги реакциялар	Чарчоқлик ҳисси [†] , оғриқ [§] , белдаги оғриқ [§]	тез-тез

Танланган ножўя реакциялар таърифи

¹ Гематологик оғишлар ва лимфатик тугунлар катталаниши дори препаратига ўта юқори сезувчанлик синдроми билан боғлиқ бўлиши ёки боғлиқ бўлмаслиги мумкин (“Иммуно тизим томонидан бузилишлар” бандига қаранг).

² Тери тошмаси тўғрисида турли тизимли белгилар, шу жумладан, тана ҳарорати ошиши, лимфаденопатия, юз шишиши, гематологик оғишлар ва жигар функциялари бузилишлари билан боғлиқ дори препаратига ўта юқори сезувчанлик синдроминан бир қисми сифатида ҳам маълум қилинган. Синдром турли оғирлик даражасида бўлиши ва кам ҳолларда ДВС-синдромига ва полиорган етишмовчилигига олиб келиши мумкин. Қайд этиш муҳимки, дори препаратига ўта юқори сезувчанликнинг эрта белгилари (масалан, тана ҳарорати ошиши, лимфатик тугунлар катталаниши) тошмалар пайдо бўлгунга қадар ҳам намоён бўлиши мумкин. Бундай белгилар ва симптомлар пайдо бўлган ҳолатда, пациент дарҳол шифокорга мурожаат қилиши, агар муқобил этиология аниқланиши мумкин бўлмаса, Ланистор[®] препаратини қабул қилишни тўхтатиши керак.

³ Ушбу таъсирлар бошқа клиник тажриба давомида қайд этилган.

Ламотриджин Паркинсон касаллиги бўлган пациентларда паркинсонизм симптомларини оғирлаштириши мумкинлиги маълум қилинган, шунингдек ушбу олдинги патологиясиз пациентларда экстрапирамид таъсирлар ва хореоатетоз тўғрисида алоҳида маълумотлар бор.

⁴ Жигар дисфункцияси, одатда, ўта юқори сезувчанлик реакциялари туфайли кузатилади, бироқ ўта юқори сезувчанликнинг аниқ белгиларисиз айрим ҳолатлар қайд этилган.

⁵ Катта ёшдаги одамларда ўтказилган клиник тадқиқотларда ламотриджин қабул қилган пациентларнинг 8-12 фоизида ва плацебо қабул қилган пациентларнинг 5-6 фоизида тери тошмаси кузатилган. Тери тошмалари пациентларнинг 2 фоизида ламотриджин билан даволаш тўхтатилишига олиб келган. Тошма, одатда, макулопапулёз хусусиятига эга бўлиб, даволаш бошлангандан сўнг саккиз ҳафта давомида пайдо бўлган ва препаратни қабул қилиш тўхтатилганидан сўнг қайтиб кетган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Ҳаёт учун потенциал хавф туғдирадиган жиддий тери реакциялари, шу жумладан Стивенс-Джонсон синдроми, токсикли эпидермал некролиз (Лайелла синдроми) ҳамда

эозинофилия ва тизимли симптомлар билан дори препаратларига реакция (DRESS) намоён бўлиши тўғрисида ҳам маълум қилинган. Аксарият пациентлар ламотриджин қўлланилиши бекор қилингандан сўнг соғайиб кетишларига қарамай, уларнинг айримларида тикланмас чандиқ қолади ва жуда кам ҳолларда ушбу симптомлар ўлим ҳолатига олиб келган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Тери тошмалари пайдо бўлиши умумий хавфи қуйидаги омиллар билан яқиндан боғлиқ бўлиши мумкин:

- ламотриджиннинг юқори дастлабки дозалари ва препарат дозаларини ошириш юзасидан тавсия этилган схемадан ошириб юбориш (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг);
- вальпроатнинг бирга қўлланилиши (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Шунингдек, турли тизимли белгилар билан боғлиқ дори препаратига ўта юқори сезувчанлик синдромининг бир қисми сифатида тери тошмаси тўғрисида маълум қилинган (“Иммун тизим томонидан бузилишлар” бандига қаранг).

Узоқ вақт ламотриджин қабул қилаётган пациентларда суяк тўқимаси зичлиги пасайиши, остеопения, остеопороз ва суяк синишлари тўғрисида маълум қилинган. Ламотриджиннинг суяклар метаболизмига таъсир этишига ёрдам берадиган механизм идентификацияланмаган.

Қўллаш мумкин бўлмаган ҳолатлар

Препаратнинг фаол моддасига ёки ёрдамчи таркибий моддаларидан исталган бирига юқори сезувчанлик.

Дориларнинг ўзаро таъсири

Дориларнинг ўзаро таъсирини ўрганиш бўйича тадқиқотлар фақат катта ёшдаги пациентларда ўтказилган.

УДФ-глюкуронилтрансфераза – ламотриджин метаболизми учун жавоб берадиган фермент эканлиги аниқланган. Ламотриджин жигарнинг препаратлар метаболизмида иштирок қиладиган оксидловчи ферментлари клиник аҳамиятли кучайтирилиши ёки сусайтирилишини пайдо қилишининг далил-исботлари йўқ ҳамда ламотриджин ва Р₄₅₀ цитохроми фермент тизими томонидан метаболланадиган препаратлар ўртасида ўзаро таъсир пайдо бўлиши мумкинлиги эҳтимоли кам. Ламотриджин ўз метаболизмини кучайтириши мумкин, бироқ ушбу таъсир ўртача даражали ҳисобланади ва клиник аҳамиятга эга эмас.

6-жадвал.

Бошқа дори препаратларининг ламотриджин глюкуронизациясига таъсири

Ламотриджин глюкуронизациясини сезиларли даражада сусайтирадиган тиббий препаратлар	Ламотриджин глюкуронизациясини сезиларли даражада кучайтирадиган тиббий препаратлар	Ламотриджин глюкуронизациясини сезиларли даражада сусайтирмайдиган ва кучайтирмайдиган тиббий препаратлар
Вальпроат	Фенитоин	Окскарбазепин
	Карбамазепин	Фелбамат
	Фенобарбитал	Габапентин
	Примидон	Леветирацетам
	Рифампицин	Прегабалин
	Лопинавир /ритонавир	Топирамат
	“Этинилэстрадиол левоноргестрел” комбинацияси**	Зонисамид
	Атазанавир / ритонавир*	Литий

		Бупропион
		Оланзапин
		Арипипразол

* “Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг.

** Бошқа перорал контрацептивлар ва гормон ўрнини босувчи препаратлар ўрганилмаган, бироқ улар ламотриджин фармакокинетик хусусиятларига шунга ўхшаш таъсир этиши мумкин (“Қўллаш усули ва дозалари” ва “Махсус кўрсатмалар” бўлиmlарига қаранг).

Тутқаноқ касалига қарши препаратлар билан ўзаро таъсири

Ламотриджин глюкуронизациясини сусайтирадиган вальпроат ламотриджин метаболизмини пасайтиради ва ламотриджиннинг ўртача ярим чиқарилиш даврини деярли икки баравар узайтиради. Вальпроат билан бирга терапия қабул қилаётган пациентларда тегишли даволаш схемасига риоя қилиниши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Жигар ферментларини кучайтирувчи, препаратлар метаболизмида иштирок қилувчи айрим тутқаноқ касалига қарши препаратлар (масалан, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал ва примидон) ламотриджин глюкуронизациясини кучайтиради ва препарат метаболизмини тезлаштиради. Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал ёки примидон билан бирга терапия қабул қилаётган пациентларда тегишли даволаш схемасига риоя қилиниши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Марказий нерв тизими томонидан ножўя ҳолатлар тўғрисида маълумотлар бўлиб, улар ламотриджин билан бир вақтда карбамазепин қабул қилган пациентларда бош айланиши, атаксия, диплопия, кўриш майдони хиралашиши ва кўнгил айнишини ўз ичига олади. Ушбу ножўя ҳолатлар, одатда, карбамазепин дозаси камайтирилганда йўқолади. Бундай таъсирлар катта ёшдаги соғлом кўнгиллиларда ламотриджин ва окскарбазепиннинг бир вақтда қўлланилиши тадқиқ қилинганида ҳам кузатилган, бироқ дозани камайтириш таъсири тадқиқ қилинмаган.

Окскарбазепин билан бирга қўлланилганида ламотриджин даражаси нисбатан пасайиши тўғрисида адабиёт маълумотлари мавжуд. Бироқ 200 мг ламотриджин ва 1200 мг окскарбазепин дозасини қабул қилган катта ёшдаги соғлом кўнгиллиларда ўтказилган тадқиқотларда окскарбазепин ламотриджин метаболизмини ўзгартирмаганлиги, ламотриджин эса, ўз навбатида, окскарбазепин метаболизмини ўзгартирмаганлиги аниқланган. Шу туфайли, окскарбазепин билан бирга терапия қабул қилаётган пациентларда вальпроатсиз ва ламотриджин глюкуронизацияси индукторларисиз ёрдамчи терапия билан даволаш схемаси қўлланилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Соғлом кўнгиллиларда ўтказилган тадқиқотларда фелбаматнинг (бир кунда икки марта 1200 мг) ламотриджин билан (10 кун давомида бир кунда икки марта 100 мг) бирга қўлланилиши ламотриджин фармакокинетикасига клиник аҳамиятли таъсир этмаслиги аниқланган.

Габапентинсиз ёки габапентин билан бирга ламотриджин қабул қилган пациентларда плазма даражалари ретроспектив таҳлили маълумотларига мувофик, габапентин ламотриджиннинг умумий клиренсини ўзгартирмаслиги аниқланган.

Леветирацетам ва ламотриджин ўртасида потенциал ўзаро таъсир плацебо-назорат қилинадиган клиник тадқиқотлар вақтида ҳар икки препаратнинг қон зардобидаги концентрациялари даражаларини баҳолаш орқали ўрганилган. Ушбу маълумотларга кўра, ламотриджин леветирацетам фармакокинетикасига таъсир этмайди, леветирацетам эса ламотриджин фармакокинетикасига таъсир этмайди.

Қон плазмасида ламотриджиннинг мувозанатли концентрацияси прегабалин (200 мг, бир кунда 3 марта) билан бир вақтда қўлланилганида ўзгармайди. Ламотриджин ва прегабалин ўртасида фармакокинетик ўзаро таъсирлар йўқ.

Топирамат плазмада ламотриджин концентрациясига таъсир этмайди. Ламотриджин қўлланилиши топирамат концентрациясини 15% оширади.

Тадқиқот маълумотларига кўра, тутқаноқ касалини даволаш учун 35 кун давомида зонисамиднинг (200-400 мг/сутка) ламотриджин билан (150-500 мг/сутка) бирга қўлланилиши ламотриджин фармакокинетикасига жиддий таъсир этмаган.

Гарчи бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратларнинг қон плазмасидаги концентрациялари ўзгарган ҳолатлар қайд этилган бўлсада, назорат тадқиқотлари ламотриджин бирга қўлланиладиган тутқаноқ касалига қарши препаратларнинг қон плазмасидаги концентрациясига таъсир этмаслигини тасдиқлаган. *In vitro* тадқиқотлар маълумотлари ламотриджин бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратларнинг оксиллар билан боғланиши туфайли уларни чиқариб юбормаслигидан далолат беради.

Бошқа психотроп препаратлар билан ўзаро таъсири

20 нафар пациентда 6 кун давомида суткада 2 маҳал қўлланилган бир суткада 100 мг ламотриджин ва 2 г сувсиз глюконат литий бир вақтда қабул қилинганида литий фармакокинетикаси ўзгармаган.

12 нафар пациентда ўтказилган тадқиқотда бупропионнинг кўп мартали перорал қабул қилиниши ламотриджин фармакокинетикасига статистик аҳамиятли таъсир этмаган ва фақат глюкуронид ламотриджиннинг “концентрация-вақт” эгри чизиги остидаги майдон миқдори (AUC) биров ошишига олиб келган.

Катта ёшдаги соғлом кўнгиллиларда ўтказилган тадқиқотларда 15 мг оланзапин ламотриджиннинг AUC ва C_{max} миқдорларини, тегишли равишда, ўртача 24 фоизга ва 20 фоизга камайтирган. Бундай миқдор самараси, одатда, клиник аҳамиятли ҳисобланмайди. 200 мг дозада ламотриджин қўлланилиши оланзапин фармакокинетикасига таъсир этмайди.

Ламотриджиннинг бир кунда 400 мг дозада кўп мартали перорал қабул қилиниши 14 нафар катта ёшдаги соғлом кўнгиллида 2 мг бир мартали дозада қўлланиладиган рисперидон фармакокинетикасига клиник аҳамиятли таъсир этмаган. Рисперидон 2 мг дозада ва ламотриджин бирга қўлланилганидан сўнг 14 нафар кўнгиллидан 12 нафари серуйкулик ҳолатлари тўғрисида маълум қилган, солиштириш учун фақат рисперидон қўлланилганида, ушбу ҳолат 20 нафар кўнгиллидан фақат 1 нафарида кузатилган. Фақат ламотриджин қўлланилганида биронта ҳам серуйкулик ҳолати аниқланмаган.

Белгиланган схема бўйича ламотриджин (100-400 мг/сутка) қабул қилган I турдаги кўшқутбли касаллик бўлган 18 нафар катта ёшдаги пациент иштирокида ўтказилган тадқиқотларда арипипразол дозалари 7 кун давомида бир кунда 10 мг дан белгиланган суткада 30 мг гача оширилган, яна 7 кун давомида бир кунда бир марта қабул қилиш давом эттирилган. Ламотриджиннинг C_{max} ва AUC миқдорлари ўртача тахминан 10 фоизга пасайиши кузатилган. Бундай кўлам таъсири, кутилганидек, клиник оқибатларга эга бўлмайди.

Тажрибалар шундан далолат берадики, *in vitro* амитриптилин, бупропион, клоназепам, галоперидол ёки лоразепамнинг ламотриджин билан бирга қўлланилиши ламотриджин бирламчи метаболити, 2-N-глюкуронид пайдо бўлишининг фақатгина минимал сусайтирилишига олиб келган. Ушбу тажрибалар ламотриджин метаболизми клозапин, флуоксетин, фенелзин, рисперидон, сертралин ёки тразодон томонидан сусайтирилмаслигини ҳам тасдиқлаган. Бундан ташқари, одам жигари микросомал препаратларидан фойдаланилган ҳолда буфуралол метаболизми тадқиқоти ламотриджин кўпроқ CYP2D6 томонидан метаболланадиган препаратлар клиренсини камайтирмаслигини кўрсатган.

Гормонал контрацептивлар билан ўзаро таъсири

Гормонал контрацептивларнинг ламотриджин фармакокинетикасига таъсири

30 мкг этинилэстрадиол/150 мкг левоноргестрел дозада перорал контрацептив комбинациясини қабул қилган 16 нафар кўнгилли аёл иштирокида ўтказилган тадқиқотда перорал қабул қилингандан сўнг ламотриджин клиренсининг тахминан икки баравар ошиши қайд этилган, бу эса, ўз навбатида, ламотриджиннинг AUC ва C_{max} миқдорлари, тегишли равишда, ўртача 52% ва 39% камайишига олиб келган. Бир ҳафталик танаффус

(перорал контрацептив қабул қилишдан бўш ҳафта) давомида қон зардобиди ламотриджин концентрациялари аста-секин юқорилаб борган, ҳафталик танаффус охирига келиб, препаратлар бирга қўлланилгандагига нисбатан ўртача тахминан 2 барабар юқори концентрацияга етган (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг).

Ламотриджин гормонал контрацептивлар билан бирга қўлланилган ҳолатда, препарат дозаларини ошириш босқичида дозага тузатиш киритилмаслиги керак. Бироқ, аксарият ҳолатларда, гормонал контрацептивлар қўлланилиши бошланишида ёки тўхтатилишида ламотриджиннинг қувватловчи дозаси кўпайтирилиши ёки камайтирилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Ламотриджиннинг гормонал контрацептивлар фармакокинетикасига таъсири

16 нафар кўнгилли аёл иштирокида ўтказилган тадқиқотда ламотриджиннинг доимий 300 мг дозаси комбинацияланган перорал контрацептив препаратнинг таркибий моддаси бўлган этинилэстрадиол фармакокинетикасига таъсир этмаган. Перорал қабул қилинганда комбинацияланган гормонал контрацептив препарат таркибий моддаларидан бири ҳисобланган левоноргестрел клиренсининг ўртача узайиши кузатилган, бу левоноргестрелнинг AUC ва C_{max} миқдорлари, тегишли равишда, ўртача 19% ва 12% камайишига олиб келган. Тадқиқот вақтида қон зардобиди фолликул кучайтирувчи гормон (ФСГ) ва кучайтирувчи гормон (ЛГ) ҳамда эстрадиол даражаларини ўлчаш айрим аёлларда тухумдонлар гормонал фаоллиги биров пасайишини кўрсатган, гарчи қон зардобиди прогестерон даражаларини ўлчаш тадқиқотнинг барча 16 нафар иштирокчисиди овуляциянинг гормонал белгилари мавжуд бўлмаганлигини тасдиқлаган. Қон зардобиди левоноргестрел даражаси ўртача ошиши ҳамда ФСГ ва ЛГ гормонлари кўрсаткичлари ўзгаришининг тухумдонлар овулятор фаоллигига таъсир этиши маълум эмас (“Махсус кўрсатмалар” бўлимига қаранг). Ламотриджиннинг бир суткада 300 мг дозадан фарқ қиладиган суткалик дозалари таъсири ўрганилмаган, бошқа аёллар гормонал препаратлари билан ўзаро таъсирлар юзасидан тадқиқотлар эса ўтказилмаган.

Бошқа препаратлар билан ўзаро таъсири

10 нафар кўнгилли эркак иштирокида ўтказилган тадқиқотда рифампицин ламотриджин клиренсини узайтирган ва глюкуронизация учун жавобгар жигар ферментлари индукцияси ҳисобига ламотриджин ярим чиқарилиш даврини қисқартирган. Рифампицин билан бирга терапия қабул қиладиган пациентларда тегишли дозалаш схемаси қўлланилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Соғлом кўнгиллиларда ўтказилган тадқиқотда лопинавир/ритонавир, эҳтимол, глюкуронизация индукцияси орқали қон плазмасиди ламотриджин концентрацияси даражаларини тахминан икки барабар пасайтирган. Лопинавир/ритонавир билан бирга терапия қабул қиладиган пациентларда тегишли дозалаш схемаси қўлланилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Катта ёшдаги соғлом кўнгиллиларда ўтказилган тадқиқотлар маълумотларига кўра, 9 кун давомида қўлланиладиган атазанавир/ритонавир (300 мг/100 мг) қон плазмасиди ламотриджин (бир мартали 100 мг доза) AUC ва C_{max} миқдорларини, тегишли равишда, ўртача 32% ва 6% камайтирган. Атазанавир/ритонавир билан бирга терапия қабул қиладиган пациентларда тегишли дозалаш схемаси қўлланилиши керак (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Ламотриджиннинг органик катион 2 транспортерларга (ОКТ 2) таъсирини ўрганиш маълумотларига кўра, *in vitro* N(2)-глюкуронид метаболити эмас, балки айнан ламотриджин клиник аҳамиятли потенциал концентрацияларда ОКТ 2 ингибитори эканлиги намоён қилинган. Ушбу маълумотлар ламотриджин ОКТ 2 ингибитори эканлигини тасдиқлайди, бунда IC_{50} миқдори 53,8 мкМ ни ташкил этади. Ламотриджиннинг буйраклар орқали чиқариладиган ва ОКТ 2 субстратлари ҳисобланган препаратлар (масалан, метформин, габапентин ва варениклин) билан бирга қўлланилиши ушбу препаратларнинг қон плазмасидаги даражалари ошишига олиб келиши мумкин.

Махсус кўрсатмалар

Тери тошмалари

Тери томонидан нохуш реакциялар тўғрисида маълум қилинган бўлиб, улар, одатда, ламотриджин билан даволаш бошлангандан сўнг биринчи саккиз ҳафта давомида кузатилган. Аксарият ҳолатларда, тошмалар ўртача даражали ҳисобланади ва даволанишсиз ўтиб кетади, бироқ шифохонага ётқизилишни ва ламотриджин қабул қилиш тўхтатилишини талаб қиладиган жиддий тошмалар тўғрисида ҳам маълум қилинган. Бундан тошмаларга Стивенс-Джонсон синдроми, токсикли эпидермал некролиз ҳамда эозинофилия ва тизимли симптомлар билан дори препаратларига реакция (DRESS-синдром, шунингдек дори препаратларига ўта юқори сезувчанлик синдроми сифатида маълум) каби ҳаёт учун потенциал хавф туғдирадиган тошмалар тегишлидир (“Ножўя таъсирлари” бўлимига қаранг).

Ламотриджинни дозалаш бўйича жорий тавсиялар қўлланилган тадқиқотларга киритилган катта ёшдаги пациентларда жиддий тери тошмалари такрорланиш тезлиги тахминан тутқаноқ касали бўлган 500 нафар пациентнинг 1 нафарини ташкил этади. Ушбу ҳолатларнинг тахминан ярми (1000 тадан 1 таси) Стивенс-Джонсон синдроми сифатида ташхисланган. Клиник тадқиқотларда қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда жиддий тери тошмалари такрорланиш тезлиги 1000 нафар пациентнинг 1 нафарини ташкил этади. Жиддий тери тошмалари хавфи катта ёшдаги пациентларга нисбатан болаларда юқорироқ. Бир қатор тадқиқотлардан олинган мавжуд маълумотларга кўра, болаларда шифохонага ётқизилишга олиб келган тошмаларнинг такрорланиш тезлиги 300 нафар боланинг 1 нафарини ва дори буюришнинг 100 дан 1 гача ташкил этади.

Болаларда тери тошмаларининг биринчи белгилари юқумли касаллик деб янглиш қабул қилиниши мумкин, шу туфайли шифокорлар ламотриджин билан терапиянинг биринчи 8 ҳафтаси давомида тери тошмалари ва тана ҳарорати ошиши пайдо бўладиган болалар орасида препаратга ножўя реакциялар ривожланиш эҳтимолини ҳисобга олишлари керак. Бундан ташқари, тери тошмалари пайдо бўлиши умумий хавфи қуйидаги омиллар билан яқиндан боғлиқдир:

- ламотриджиннинг юқори дастлабки дозалари ва ламотриджинни буюришда препарат дозаларини ошириш юзасидан тавсия этилган схемадан ошириб юбориш (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг);

- вальпроатнинг бирга қўлланилиши (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг).

Бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратлар қўлланилганида анамнезида аллергия ёки тошмалар бўлган пациентларни даволаш учун ламотриджин **эҳтиёткорлик билан** қўлланилиши керак, чунки ушбу пациентлар гуруҳида ламотриджин қўлланилганидан сўнг биров тошмалар пайдо бўлиш тезлиги бундай анамнезсиз гуруҳдагига нисбатан 3 баравар юқори бўлган.

Терида тошма пайдо бўлган ҳолатда, дарҳол пациент (катта ёшдаги пациент ҳам, бола ҳам) тиббий кўрикдан ўтказилиши ва агар тери тошмалари препаратни қабул қилиш билан боғлиқ эмаслигининг далил-исботлари бўлмаса, ламотриджинни қабул қилиш тўхтатилиши керак. Аввалги қўлланилиш натижасида тошмалар пайдо бўлганлиги сабабли қабул қилиш тўхтатиб қўйилган Ланистор® препаратини такрорий буюриш потенциал фойда қўлланилиш хавфидан анча юқори бўлган ҳолатдагина тавсия этилади. Ламотриджин қўлланилганида пациентда Стивенс-Джонсон синдроми, токсикли эпидермал некролиз ёки DRESS-синдром пайдо бўлган ҳолатда, бундан буён препарат такроран буюрилмайди.

Тери тошмаси тўғрисида турли тизимли белгилар, шу жумладан, тана ҳарорати ошиши, лимфатик тугунлар катталашishi, юз шишиши, гематологик оғишлар, жигар функциялари бузилиши ва асептик менингит бирга кечадиган дори препаратига ўта юқори сезувчанлик синдромининг бир қисми сифатида ҳам маълум қилинган (“Ножўя таъсирлари” бўлимига қаранг). Синдром турли оғирлик даражасида бўлиши ва кам ҳолларда диссеминацияланган томир ичида қон қуюлиши ва полиорган етишмовчилигига олиб

келиши мумкин. Қайд этиш муҳимки, дори препаратига ўта юқори сезувчанликнинг эрта белгилари (масалан, иситмалаш, лимфаденопатия) тери тошмалари бўлмаган ҳолатда ҳам пайдо бўлиши мумкин. Бундай симптомлар пайдо бўлган ҳолатда, пациент дарҳол шифокорга мурожаат қилиши, агар муқобил сабаблари бўлмаса, Ланистор® препаратини қабул қилишни тўхтатиши керак.

Асептик менингит, аксарият ҳолатларда, препарат қўлланилиши бекор қилингандан сўнг тескари ривожланишга эга бўлган, бироқ айрим ҳолатларда, ламотриджин такроран буюрилганида қайталаниш кузатилиши мумкин. Ламотриджиннинг такроран буюрилиши кўпинча оғирроқ хусусиятга эга симптомларнинг тез қайтишини пайдо қилади. Аввалги ламотриджин қўлланилиши билан боғлиқ асептик менингит сабабли препаратни қабул қилиш тўхтатиб қўйилган пациентларга ламотриджин такроран буюрилмаслиги керак.

Қўшқутбли касалликда ўз жонига суиқасд қилиш ва клиник аҳвол ёмонлашиш хавфи

Бир неча тавсиялар бўйича тутқаноқ касалига қарши препаратлар қабул қилган пациентларда ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва суицидал хатти-ҳаракатлар қайд этилган. Тутқаноқ касалига қарши препаратларнинг рандомизацияланган, плацебо-назорат қилинадиган тадқиқотлари мета-таҳлили ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва суицидал хатти-ҳаракатларнинг биров юқори хавфини тасдиқлаган. Ушбу хавф механизми маълум эмас, бироқ мавжуд маълумотлар ламотриджин қўлланилганида хавф ошиши эҳтимолини истисно қилмайди.

Шу туфайли пациентлар уларда ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва суицидал хатти-ҳаракатлар белгилари мавжудлиги юзасидан пухта кузатилиши, шунингдек тегишли даволаш назарда тутилиши керак. Пациентларга (шунингдек, уларнинг васийларига) ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва суицидал хатти-ҳаракатлар белгилари пайдо бўлган ҳолатда тиббий ёрдам учун мурожаат қилиш тавсия этилиши керак.

Қўшқутбли касаллик бўлган пациентларда, улар қўшқутбли касалликни даволаш учун препаратлар, шу жумладан Ланистор® препаратини қабул қилаётганликлари ёки қабул қилмаётганликларидан қатъи назар депрессив симптомлар ёмонлашиши ва/ёки суицидал фикрлар пайдо бўлиши мумкин. Шу туфайли қўшқутбли касалликни даволаш учун Ланистор® препаратини қабул қилаётган пациентлар, айниқса, даволаш курси бошланишида ёки дозалашни ўзгартириш вақтида клиник аҳвол ёмонлашиши (шу жумладан, янги симптомлар ривожланиши) ва суицидал фикрлар пайдо бўлиши юзасидан пухта кузатилиши керак. Анамнезда ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва суицидал хатти-ҳаракатлар белгилари бўлган пациентлар, ёш пациентлар, шунингдек даволаш бошлангунгача суицидал фикрлар пайдо бўлиш юқори эҳтимоли кузатиладиган пациентлар каби муайян пациентлар гуруҳи ўз жонига суиқасд қилиш тўғрисидаги фикрлар ва уринишлар катта хавфига учрайди, шу туфайли даволаш вақтида пухта кузатув остида бўлишлари керак.

Клиник аҳвол ёмонлашиши (шу жумладан, янги симптомлар ривожланиши) ва/ёки суицидал фикрлар/хатти-ҳаракатлар пайдо бўлиши кузатиладиган пациентларда, айниқса, ушбу симптомлар жиддий бўлса, тўсатдан пайдо бўлса ва бунгача мавжуд симптомлар бир қисми ҳисобланмаса, дозалаш схемасини ўзгартириш, зарур ҳолларда, препаратни қабул қилишни тўхтатиш имкониятини кўриб чиқиш керак.

Гормонал контрацептивлар

Гормонал контрацептивларнинг ламотриджин самарадорлигига таъсири

Этинилэстрадиол/левоноргестрел (30 мкг/150 мкг) комбинациясидан фойдаланиш ламотриджин клиренсини тахминан икки марта оширади, бу эса, ўз навбатида, ламотриджин даражаси пасайишига олиб келади (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг). Ламотриджин даражаси пасайиши эса тутқаноқ хуружлари устидан назорат йўқотилишига сабаб бўлади. Максимал терапевтик самара олиш мақсадида, аксарият ҳолатларда, ламотриджиннинг қувватловчи дозасини (2 барабар) ошириш керак (титрация орқали). Гормонал контрацептивларни қабул қилиш тўхтатилган ҳолатда, ламотриджин

клиренси 2 барабар қисқариши мумкин. Ламотриджин концентрацияси ошиши дозага боғлиқ ножўя реакцияларни пайдо қилиши мумкин.

Ламотриджин глюкуронизацияси индукторларини қабул қилмаётган ва бир ҳафталик танаффусни (“қабул қилишдан бўш ҳафта”) ўз ичига оладиган схема бўйича гормонал контрацептивлар қабул қилаётган аёлларда ламотриджин даражасининг аста-секин даврий оширилиши ҳафталик танаффус вақтида бир ҳафта давомида юз беради (“Қўллаш усули ва дозалари” бўлимига қаранг). Ламотриджиннинг бундай тартиб даражасини ўзгартириш ножўя реакцияларга олиб келиши мумкин. Шу туфайли танлов усули сифатида ҳафталик танаффуссиз контрацепция қўлланилишига эътибор қаратилиши керак (масалан, узлуксиз гормонал контрацептивлар ёки ногормонал усуллар).

Ламотриджиннинг бошқа перорал контрацептивлар ёки гормон ўрнини босувчи препаратлар билан ўзаро таъсири ўрганилмаган, бироқ улар ламотриджиннинг фармакокинетик хусусиятларига шунга ўхшаш таъсир этиши мумкин.

Ламотриджиннинг гормонал контрацептивлар самарадорлигига таъсири

16 нафар соғлом кўнгилли аёл иштирокида дорилар ўзаро таъсири юзасидан ўтказилган клиник тадқиқот натижаларига кўра, ламотриджин гормонал контрацептивлар билан бирга (“этинилэстрадиол 30 мкг/левоноргестрел 150 мкг” комбинацияси) қўлланилган ҳолатда, левоноргестрел чиқарилиши бироз ошиши ҳамда қон зардобидида фолликул кучайтирувчи гормонлар ва кучайтирувчи гормонлар даражалари ўзгариши аниқланган (“Дориларнинг ўзаро таъсири” бўлимига қаранг). Ушбу ўзгаришларнинг тухумдонлар овулятор фаоллигига таъсир этиши маълум эмас. Бироқ ушбу ўзгаришлар бир вақтнинг ўзида гормонал препаратлар ва ламотриджин қабул қилаётган айрим аёл пациентларда контрацепция самарадорлиги пасайишига олиб келиши эҳтимолини истисно қилиб бўлмайди. Шу туфайли аёл пациентлар менструал циклидаги ўзгаришлар, масалан, тўсатдан қон кетиш пайдо бўлганлиги тўғрисида имкон даражада тезроқ хабар беришлари керак.

Дигидрофолатредуктаза

Ламотриджин дигидрофолат кислотаси редуктаза ферментига бироз сусайтирувчи таъсир кўрсатади, шу туфайли узок вақт қўлланилганида фолатлар метаболизмига таъсир этиши мумкин. Бироқ одамларда узок вақт қўлланилганида ламотриджин гемоглобин концентрациялари, гематокрит ўртача кўрсаткичи, қон зардобидида ва эритроцитларда фолатлар концентрацияси 1 йил давомида ва эритроцитларда фолатлар концентрацияси 5 йил давомида сезиларли ўзгаришларни пайдо қилмаган.

Бўйрак етишмовчилиги

Бўйраклар функциялари бузилишининг терминал босқичидаги пациентларда бир мартали доза тадқиқотларида қон плазмасида ламотриджин концентрациялари жиддий ўзгармаган. Бироқ глюкуронизация метаболити тўпланиб қолиши мумкин. Шу туфайли бўйраклар касалликлари бўлган пациентларни даволашда эҳтиёткорликка риоя этилиши керак.

Таркибида ламотриджин сақлайдиган бошқа препаратларни қабул қилаётган пациентлар

Ланистор® препарати ҳозирги вақтда таркибида ламотриджин сақлайдиган ҳар қандай бошқа препаратни қабул қилаётган пациентлар томонидан шифокор маслаҳатисиз қабул қилинмаслиги керак.

Ланистор® препарати ёрдамчи моддалари

Ланистор® таблеткалари моногидрат лактозани сақлайди. Галактозага чидамсизлик, Лаппа лактаза танқислиги ёки глюкоза-галактоза мальабсорбцияси каби кам ҳолларда учрайдиган ирсий касалликлар бўлган пациентлар ушбу препаратни қабул қилмасликлари керак.

Болаларда ривожланиши

Ламотриджиннинг болаларда ўсиш, жинсий балоғатга етиш, когнитив, эмоционал ва хатти-ҳаракат ўзгаришларига таъсири тўғрисида маълумотлар йўқ.

Тутқаноқ касали билан боғлиқ оғоҳлантиришлар

Бошқа тутқаноқ касалига қарши препаратлар каби Ланистор® препарати қабул

қилинишини тўсатдан тўхтатиб қўйиш хуружлар такрорланиш тезлиги оширилишини қўзғатиши мумкин. Пациент аҳволи препарат қабул қилинишини тўсатдан тўхтатиб қўйишни талаб қилган ҳолатлардан ташқари (масалан, тошмалар пайдо бўлганда), Ланистор® препарати дозасини энг камида 2 ҳафта давомида аста-секин пасайтириш керак.

Адабиёт маълумотларига кўра, оғир даражали тутқаноқ хуружлари рабдомиолиз, полиорган етишмовчилиги ва баъзан ўлим ҳолати билан тугайдиган диссеминацияланган томир ичида қон қуюлиши синдромини пайдо қилиши мумкин. Ламотриджин билан даволаш фонида шунга ўхшаш ҳолатлар юз бериши мумкин.

Хуружлар пайдо бўлиш такрорланиш тезлигидаги ҳолат яхшиланиши ўрнига жиддий клиник ёмонлашиш кузатилиши мумкин. Бир турдан кўпроқ хуружлар бўлган пациентларда битта турдаги хуруж устидан назоратнинг яхшиланишини бошқа турдаги хуруж устидан назоратнинг ёмонлашиши билан пухта солиштириб чиқиш керак.

Ламотриджин билан даволаш миоклоник хуружларни кучайтириши мумкин.

Ламотриджин билан ферментлар комбинациясида даволашга жавоб ламотриджин билан ферментларни кучайтирмайдиган тутқаноқ касалига қарши препаратлар комбинациясида даволашга жавобга нисбатан кучсизроқ эканлиги тўғрисида маълумотлар бор. Бунинг сабаби маълум эмас.

Типик кичик тутқаноқ хуружлари бўлган болаларни даволашда айрим пациентларда самарага эришилмайди.

Қўшқутбли касаллик билан боғлиқ огоҳлантиришлар

Болалар ва 18 ёшдан кичик ёшдаги ўсмирлар

Антидепрессантлар билан даволаш катта депрессив касалликлар ва бошқа психик бузилишлар бўлган болалар ва ўсмирларда суицидал фикрлар ва хатти-ҳаракатлар юқори хавфи билан боғлиқдир.

Ҳомиладорлик ва лактация даврида қўлланилиши

Умуман тутқаноқ касалига қарши препаратлар билан боғлиқ хавф

Репродуктив ёшдаги аёллар шифокорга маслаҳат олиш учун мурожаат қилишлари керак. Тутқаноқ касалига қарши даволаш ҳомиладорликни режалаштиришда қайта кўриб чиқилиши керак. Тутқаноқ касалига қарши даволанаётган аёлларда тутқаноқ касалига қарши препаратлар билан терапиянинг тўсатдан тўхтатиб қўйилишидан сақланиш керак, чунки бу хуружлар зўрайишини пайдо қилиши ва аёл учун ҳам, бола учун ҳам оғир оқибатларга олиб келиши мумкин. Тутқаноқ касалига қарши препаратлар билан монотерапияга афзаллик берилиши керак, чунки туғма нуқсонлар пайдо бўлиш хавфи монотерапияга нисбатан комбинацияланган тутқаноқ касалига қарши терапияда юқорироқ бўлади.

Ламотриджин билан боғлиқ хавф

Ҳомиладорлик

Ҳомиладорликнинг I уч ойлигида ламотриджин билан монотерапия қабул қилган 8700 нафар аёл иштирок этган тадқиқотлар катта ҳажмли маълумотлари асосий туғма нуқсонлар, шу жумладан оғиз бўшлиғи ривожланиши нуқсонлари пайдо бўлиш хавфини сезиларли оширишдан далолат бермаган. Ҳайвонларда ўтказилган тадқиқотлар тератоген токсикликни намоён қилган.

Ҳомиладорлик вақтида Ланистор® препарати билан терапия зарур ҳолларда, максимал имкониятдаги терапевтик дозалар қўлланилиши керак.

Ламотриджин дигидрофолатредуктазага кучсиз сусайтирувчи таъсир этади, шу туфайли назарий жиҳатдан фолат кислотаси даражасини камайтириш орқали эмбрионал ривожланиш бузилиши хавфини ошириши мумкин. Шунинг учун ҳомиладорликни режалаштиришда ва ҳомиладорликнинг эрта муддатларида фолат кислотаси қабул қилиш заруриятини ҳисобга олиш керак.

Ҳомиладорлик вақтида физиологик ўзгаришлар ламотриджин даражасига ва/ёки унинг терапевтик самарасига таъсир этиши мумкин. Ҳомиладорлик вақтида хуружлар устидан

назорат йўқотилиши хавфи потенциал ошиши билан ламотриджин даражаси камайганлиги тўғрисида маълум қилинган. Бола туғилгандан сўнг дозага боғлиқ ножўя реакциялар пайдо бўлиш потенциал хавфи билан ламотриджин даражаси тезда ошиши мумкин. Шу туфайли қон зардобида ламотриджин концентрациясини ҳомиладорликдан олдин, ҳомиладорлик даврида ва туғишлардан кейин текшириш керак. Зарур ҳолларда, қон зардобида ламотриджин концентрациясини ҳомиладор бўлгунгача даражада сақлаш учун ламотриджин дозасини ўзгартириш ёки клиник аҳволга мувофиқ мослаштириш керак. Қўшимча равишда, бола туғилганидан сўнг дозага боғлиқ ножўя реакцияларни назорат қилиш керак.

Лактация

Ламотриджин она сутига кучли ўзгарувчан концентрацияларда ўтиши маълум қилинган, бунинг натижасида чақалоқларда ламотриджиннинг умумий даражаси ондаги даражанинг тахминан 50% гача миқдорини ташкил этади. Натижада айрим кўкракдан эмадиган болаларда қон зардобидаги ламотриджин даражаси фармакологик самарага эришиш мумкин бўлган даражаларга етиши мумкин. Бундай болаларнинг чекланган гуруҳи орасида ҳеч қандай ножўя таъсирлар кузатилмаган.

Шу туфайли кўкракдан эмизиш фойдасини болада ножўя таъсирлар пайдо бўлиш хавфи эҳтимоли билан солиштириш керак. Агар аёл ламотриджин билан терапия вақтида кўкракдан эмизишга қарор қилса, бола ножўя таъсирларни аниқлаш юзасидан кузатилиши керак.

Фертилик

Клиникагача тадқиқотлар маълумотлари ламотриджиннинг фертиликка таъсирини намойиш қилмаган.

Автомобилни ва мураккаб механизмларни бошқариш қобилиятига таъсири

Тутқаноқ касалига қарши препаратлар билан терапияга жавоб сифатида индивидуал реакция мавжудлиги туфайли тутқаноқ касалини даволаш учун Ланистор® препаратини қабул қилаётган пациентлар бундай вазиятларда автомобилни бошқариш хусусиятлари юзасидан ўз шифокори билан маслаҳатлашишлари керак.

Ламотриджин билан терапиянинг автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашда реакция тезлигига таъсири юзасидан тегишли тадқиқотлар ўтказилмаган. Кўнгиллиларда ўтказилган иккита тадқиқот маълумотлари ламотриджиннинг кўриш координациясига, кўзлар ҳаракатланишига, тана тебранишига таъсири, шунингдек унинг седатив самараси плацебодаги бундай кўрсаткичлардан фарқ қилмаслигини тасдиқлаган. Ламотриджин билан клиник тадқиқотларда бош айланиши ва диплопия каби неврологик хусусиятли ножўя реакциялар тўғрисида маълум қилинган. Пациентлар автотранспортни бошқариш ёки бошқа механизмлар билан ишлашдан олдин Ланистор® препарати билан терапияга дастлаб ўз реакциясини баҳолашлари керак.

Дозанинг ошириб юборилиши

Симптомлари

Доза кучли ошириб юборилган (максимал терапевтик дозалардан 10-20 барабар юқори дозалар қабул қилинган), шу жумладан ўлим билан якунланган ҳолатлар тўғрисида маълумотлар бор. Дозани ошириб юбориш симптомлари атаксия, нистагм, фикрлаш бузилиши, катта эпилептик хуружлар ва оғир беҳушлик ҳолатидан иборат бўлган. Шунингдек, доза ошириб юборилган пациентларда электрокардиограммада QRS оралиқ вақти узайиши (юрак қоринчаси ички ўтказувчанлиги кечикиши) кузатилган. QRS оралиқ вақтининг 100 м/сониядан кўпроқ муддатгача узайиши оғирроқ даражали токсиклик билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Даволаш

Доза ошириб юборилган ҳолатда пациент тегишли қувватловчи терапия ўтказилиши учун шифохонага ётқизилиши керак. Терапия ламотриджин абсорбциясини (фаоллаштирилган кўмир) пасайтиришга йўналтирилиши керак. Келгуси терапия симптоматик бўлиши керак.

Доза ошириб юборилган ҳолатда терапия сифатида гемодиализ қўлланилиши юзасидан тажриба йўқ.

Буйрак етишмовчилиги бўлган олти нафар кўнгиллида 20% ламотриджин организмдан 4 соатли гемодиализ сессиясида чиқарилган.

Чиқарилиш шакли

10 тадан таблетка ПВХ/ПВДХ блистерда. 3, 6 ёки 10 тадан блистер тиббиётда қўлланилишига доир йўриқномаси билан бирга картон қутида.

Сақлаш шароити

Куруқ, ёруғликдан ҳимояланган жойда, 25°C дан юқори бўлмаган ҳароратда сақлансин. Болалар ололмайдиган жойда сақлансин.

Яроқлилик муддати

2 йил.

Препаратни яроқлилик муддати ўтгач қўлланилмасин.

Дорихонадан бериш тартиби

Рецепт бўйича.

Ишлаб чиқарувчи

Kusum Healthcare Pvt. Ltd.

Ишлаб чиқариш манзили

SP-289(A), RIICO Industrial Area, Chopanki, Bhiwadi, Dist. Alwar (Rajasthan), Ҳиндистон.

Ўзбекистон Республикаси ҳудудида дори воситаларининг сифати бўйича эътирозлар (таклифлар) ни қабул қилувчи ташкилот номи ва манзили:

“BARAKA DORI FARM” МЧЖ ХК

100022, Ўзбекистон Республикаси, Тошкент шаҳри, Яккасарой тумани, Кичик Халка Йули кўчаси, 91-уй.

Тел.: + 998 78 150 97 97; факс: + 998 78 150 97 87

Уяли тел.: + 998 93 388 87 82

Email: pv@kusum.uz

Web-сайт: kusum.uz