

## ლამიტალი

### ლამოტრიგინი

#### ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემაჯავნელობა

##### ტაბლეტები:

ლამიტალი, 25, 50, 100 და 200 მგ

##### დისპერგირებადი/სადეჭი ტაბლეტები:

ლამიტალი, 2, 5 25, 50, 100 და 200 მგ

#### კლინიკური ინფორმაცია

##### ჩვენებები

##### ეპილეზია

- მოზრდილები და მოზარდები (12 წლის ასაკის ზემოთ)

ლამიტალი ნაჩვენებია დამატებითი ან მონოთერაპიის სახით ეპილეფსიის, პარციალური გულყრებისა და გენერალიზებული გულყრების, მათ შორის ტონურ-კლონური გულყრებისა და ლენოქს-გასტოს სინდრომთან დაკავშირებული გულყრების სამკურნალოდ.

- ბავშვები (2-12 წლის ასაკის)

ლამიტალი ნაჩვენებია დამატებითი თერაპიის სახით ეპილეფსიის, პარციალური გულყრებისა და გენერალიზებული გულყრების, მათ შორის ტონურ-კლონური გულყრებისა და ლენოქს-გასტოს სინდრომთან დაკავშირებული გულყრების სამკურნალოდ.

დამატებითი თერაპიით მიღწეული ეპილეფსიის გაკონტროლების შემდეგ თანმხლები ანტიეპილეფსიური პრეპარატები (ამპ-მბი) შეიძლება მოიხსნას და გაგრძელდეს მხოლოდ ლამიტალით მონოთერაპია.

ლამიტალი ნაჩვენებია მონოთერაპიის სახით ტიპური აბსანსური გულყრების დროს.

თუ ლამიტალი 2 მგ დისპერგირებადი/სადეჭი ტაბლეტი არ არის ხელმისაწვდომი და გამოთვლილი დოზა ბავშვებში 2.5 მგ-ზე ნაკლებია დღეში, ლამიტალი არ უნდა იქნას გამოყენებული. დაუშვებელია დისპერგირებადი/სადეჭი ტაბლეტების ნაწილობრივი რაოდენობის მიღების მცდელობა.

##### ბიოლარული აშლილობა

- მოზრდილები (18 წლის და მეტი ასაკის)

ლამიტალი ნაჩვენებია ბიოლარული აშლილობის დროს მანიაკალური და დეპრესიული ეპიზოდების პრევენციისათვის, უპირატესად დეპრესიული ეპიზოდების პრევენციისათვის.

##### დოზირება და მიღების წესი

ფარმაცევტული ფორმა: ტაბლეტები და დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები.

*ლამიტალის* ტაბლეტები უნდა გადაიყლაპოს მთლიანად და დაუშვებელია მათი დაღეჭვა ან გასრესვა.

*ლამიტალის* დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები შეიძლება დაიღეჭოს, გაიხსნას მცირე რაოდენობით წყალში (მინიმუმ იმდენი, რომ საკმარისი იყოს მთლიანი ტაბლეტის დასაფარად) ან გადაიყლაპოს მცირე რაოდენობით წყალთან ერთად.

დაუშვებელია დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტების ნაწილობრივი რაოდენობის მიღების მცდელობა.

თუ *ლამიტალის* გამოანგარიშებული დოზა, მაგ.: ბავშვებში (მხოლოდ ეპილეფსიის დროს) ან ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტებში, არ იყოფა რამდენიმე უფრო მცირე დოზების ტაბლეტებად, უნდა დაინიშნოს დოზით ყველაზე ახლოს მყოფი მთლიანი ტაბლეტების ფარმაცევტული ფორმა.

### თერაპიის ხელახლა დაწყება

*ლამიტალით* თერაპიის ხელახლა დაწყებისას იმ პაციენტებში, რომლებმაც შეწყვიტეს *ლამიტალის* მიღება რაიმე მიზეზის გამო, ექიმმა უნდა შეაფასოს შემანარჩუნებელი დოზის მომატების საჭიროება, რადგან მძიმე გამონაყარის რისკი დაკავშირებულია მაღალ საწყის დოზებთან და *ლამიტალის* მომატებული რეკომენდებული დოზების გადაჭარბებასთან (იხ. *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). რაც უფრო მეტი დროის ინტერვალია გასული წინა დოზიდან, უფრო მეტი განხილვაა საჭირო შემანარჩუნებელი დოზის მომატებისას. როცა *ლამიტალის* შეწყვეტიდან დროის ინტერვალი აჭარბებს ხუთ ნახევარდაშლის პერიოდს (იხ. *ფარმაკოკინეტიკა*), როგორც წესი, *ლამიტალის* შემანარჩუნებელი დოზა უნდა გაიზარდოს შესაბამისი სქემის მიხედვით.

რეკომენდებულია, რომ *ლამიტალის* მიღება არ განახლდეს იმ პაციენტებში, რომლებშიც მკურნალობა შეწყდა *ლამიტალით* დაკავშირებული გამონაყარის გამო, გარდა იმ შემთხვევისა, როცა პოტენციური სარგებელი მკვეთრად აჭარბებს რისკს.

### ეპილეფსია

როცა ხდება თანმხლები ანტიეპილეფსიური პრეპარატებით მკურნალობის მოხსნა, *ლამიტალით* მონოთერაპიის ან ლამოტრიგინის შემცველი სხვა ანტიეპილეფსიური საშუალებებით მონოთერაპიის დროს მხედველობაში უნდა იქნას მიღებული ეფექტი, რომელიც მათ შეიძლება ჰქონდეთ ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკაზე (იხ. *ურთიერთქმედებები*).

### დოზირება ეპილეფსიის მონოთერაპიის დროს

- მოზრდილები და მოზარდები (12 წლის ასაკის ზემოთ) (იხ. ცხრილი 1)

*ლამიტალის* საწყისი დოზა მონოთერაპიის დროს შეადგენს 25 მგ-ს ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რასაც მოსდევს 50 მგ ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში.

ამის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 50-100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 100-200 მგ/დღე, ერთხელ დღეში ან ორად

გაყოფილი დოზის სახით. ზოგიერთი პაციენტი საჭიროებს 500 მგ/დღეში *ლამიტალის* მიღებას სასურველი პასუხის მისაღწევად.

- **ბავშვები (2-12 წლის ასაკის) (იხ. ცხრილი 2)**

*ლამიტალის* საწყისი დოზა ტიპური აბსანსური გულყრების მონოთერაპიის დროს არის 0,3 მგ/კგ სხეულის წონაზე/დღეში, ერთხელ დღეში ან ორ დოზად გაყოფილი ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 0,6 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან ორად გაყოფილი დოზა 2 კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 0,6 მგ/კგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად შემანარჩუნებელი დოზა ჩვეულებრივ შეადგენს 1-10 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან ორად გაყოფილი დოზის სახით, თუმცა ტიპური აბსანსური გულყრების მქონე ზოგიერთ პაციენტს დასჭირდა უფრო დიდი დოზების დანიშვნა სასურველი პასუხის მისაღწევად.

გამონაყარის რისკი გამო საწყისი დოზა და შემდგომი დოზის მომატება არ უნდა იყოს რეკომენდებულზე მეტი (იხ. *გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

**დოზირება ეპილეფსიის დამატებითი თერაპიის დროს**

- **მოზრდილები და მოზარდები (12 წლის ასაკის ზემოთ) (იხ. ცხრილი 1)**

პაციენტები, რომლებიც იღებენ ვალპროატს სხვა აპკ-თან ერთად/გარეშე, *ლამიტალის* საწყისი დოზა შეადგენს 25 მგ-ს ყოველ მეორე დღეს ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 25 მგ ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში. შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 25-50 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 100-200 მგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან ორად გაყოფილი დოზის სახით.

იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპკ-ს ან ისეთ მედიკამენტებს (იხ. *ურთიერთქმედებები*), რომლებიც იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას, სხვა აპკ-სთან ერთად/გარეშე (გარდა ვალპროატისა), *ლამიტალის* საწყისი დოზა შეადგენს 50 მგ-ს ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 100 მგ/დღეში გაყოფილი ორ დოზად ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 200-400 მგ/დღეში ორად გაყოფილი დოზის სახით. ზოგიერთ პაციენტში ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭიროა 700 მგ/დღეში *ლამიტალი*.

იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ სხვა მედიკამენტებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. *ურთიერთქმედებები*), *ლამიტალის* საწყისი დოზა შეადგენს 25 მგ-ს ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 50 მგ ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ, დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 50-100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 100-200 მგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან ორად გაყოფილი დოზის სახით.

**ცხრილი 1: რეკომენდებული მკურნალობის სქემები ეპილეზიის დროს 12 წლის ზემოთ ასაკის მოზრდილებსა და მოზარდებში**

მკურნალობის სქემა		I-II კვირა	III-IV კვირა	შემანარჩუნებელი დოზა
მონოთერაპია		25 მგ (ერთხელ დღეში)	50 მგ (ერთხელ დღეში)	100 - 200 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) შემანარჩუნებელი დოზის მისაღწევად, დოზა შეიძლება გაიზარდოს 50-100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში
დამატებითი თერაპია ვალპროატით, სხვა თანმსლები მედიკამენტების მიუხედავად		12,5 მგ (25 მგ ყოველ მეორე დღეს)	25 მგ (ერთხელ დღეში)	100 - 200 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) შემანარჩუნებელი დოზის მისაღწევად, დოზა შეიძლება გაიზარდოს 25-50 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში
დამატებითი თერაპია ვალპროატის გარეშე	<p>დოზირების ეს სქემა გამოიყენება შემდეგი მედიკამენტების მიღებისას:</p> <p>ფენიტონი კარბამაზეპინი ფენობარბიტონი პრიმიდონი</p> <p>ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	50 მგ  (ერთხელ დღეში)	100 მგ  (ორ დოზად გაყოფილი)	200-400 მგ  (ორ დოზად გაყოფილი)  შემანარჩუნებელი დოზის მისაღწევად დოზა შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში
	დოზირების ეს სქემა გამოიყენება სხვა	25 მგ	50 მგ	100-200 მგ

	<p>მედიკამენტებთან ერთად მიღებისას, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	<p>(ერთხელ დღეში)</p>	<p>(ერთხელ დღეში)</p>	<p>(ერთხელ დღეში ან ორ დოზად გაყოფილი)  შემანარჩუნებელი დოზის მისაღწევად დოზა შეიძლება გაიზარდოს 50-100 მგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში</p>
<p>იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპკ-ს, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ლამიტალთან დღესდღეობით არ არის ცნობილი (იხ. ურთიერთქმედებები), რეკომენდებულია გამოყენებულ იქნას ვალპროატთან ერთად ლამიტალის მიღების მკურნალობის სქემა.</p>				

გამონაყარის რისკის გამო საწყისი დოზა და შემდგომი დოზის მომატება არ უნდა აჭარბებდეს რეკომენდებულ დოზას (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

**• ბავშვები (2-12 წლის ასაკის) (იხ. ცხრილი 2)**

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროატს სხვა აპკ-თან ერთად/ან გარეშე, ლამიტალის საწყისი დოზა შეადგენს 0,15 მგ/კგ/სხეულის წონაზე/დღეში, ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 0,3 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 0,3 მგ/კგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 1-5 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად, მაქსიმუმ 200 მგ/დღეში.

ასეთ პაციენტებში ერთდროულად აპკ-ის ან სხვა მედიკამენტების მიღებისას (იხ. ურთიერთქმედებები), რომლებიც იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას სხვა აპკ-თან ერთად/ან გარეშე (გარდა ვალპროატისა), ლამიტალის საწყისი დოზა შეადგენს 0,6 მგ/კგ/სხეულის წონა/დღეში, გაყოფილი ორ დოზად ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 1,2 მგ/კგ/დღეში, ორ დოზად გაყოფილი ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 1,2 მგ/კგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 5-15 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად, მაქსიმუმ - 400 მგ/დღეში.

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ სხვა მედიკამენტებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები) ლამიტალის საწყისი დოზა შეადგენს 0,3 მგ/კგ/სხეულის წონა/დღეში ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 0,6 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად ორი კვირის განმავლობაში. ამის შემდეგ დოზა უნდა გაიზარდოს მაქსიმუმ 0,6 მგ/კგ-ით ყოველ ერთ ან ორ კვირაში ოპტიმალური პასუხის მიღწევამდე. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო შემანარჩუნებელი დოზა შეადგენს 1-10 მგ/კგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად, მაქსიმუმ - 200 მგ/დღეში.

თერაპიული დოზის შესანარჩუნებლად საჭიროა ბავშვის წონის მონიტორინგი და დოზის კორექცია წონის ცვლილებების შემთხვევაში.

**ცხრილი 2: რეკომენდებული მკურნალობის სქემა ეპილეფსიის დროს 2-12 წლის ასაკის ბავშვებში (მთლიანი დღიური დოზა მოცემულია მგ/კგ სხეული წონაზე/დღეში)\*\***

მკურნალობის სქემა		1-ლი - მე-2 კვირა	მე-3 - მე-4 კვირა	შემანარჩუნებელი დოზა
მონოთერაპია ტიპური აბსანსური გულყრების დროს		0,3 მგ/კგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)	0,6 მგ/კგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)	0,6 მგ/კგ-ით მომატება ყოველ ერთ ან ორ კვირაში შემანარჩუნებელი დოზის 1-10 მგ/კგ მიღწევამდე (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) მაქსიმუმ 200 მგ/დღე
დამატებითი თერაპია ვალპროატით, სხვა მედიკამენტებით თანმხლები თერაპიის მიუხედავად		0,15 მგ/კგ* (ერთხელ დღეში)	0,3 მგ/კგ (ერთხელ დღეში)	0,3 მგ/კგ-ით მომატება ყოველ ერთ ან ორ კვირაში შემანარჩუნებელი დოზის 1-5 მგ/კგ მიღწევამდე (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) მაქსიმუმ 200 მგ/დღე
დამატებითი თერაპია ვალპროატის გარეშე	დოზირების ეს სქემა გამოიყენება შემდეგი მედიკამენტების მიღებისას:  ფენიტონი კარბამაზეპინი ფენობარბიტონი პრიმიდონი  ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა	0,6 მგ/კგ (ორ დოზად გაყოფილი)	1,2 მგ/კგ (ორ დოზად გაყოფილი)	1,2 მგ/კგ-ით მომატება ყოველ ერთ ან ორ კვირაში შემანარჩუნებელი დოზის 5-15 მგ/კგ მიღწევამდე (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) მაქსიმუმ 400 მგ/დღე

<p>ინდუქტორებთან (<i>იხ. ურთიერთქმედებები</i>)</p> <p>დოზირების ეს სქემა გამოიყენება სხვა მედიკამენტებთან ერთად მიღებისას, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (<i>იხ. ურთიერთქმედებები</i>)</p>	<p>0,3 მგ/კგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>0,6 მგ/კგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>0,6 მგ/კგ-ით მომატება ყოველ ერთ ან ორ კვირაში შემანარჩუნებელი დოზის 1-10 მგ/კგ მიღწევამდე (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად) მაქსიმუმ 200 მგ/დღე</p>
--	--	--	--

იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპპ-ს, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ლამოტრიგინთან დღესდღეობით არ არის ცნობილი (*იხ. ურთიერთქმედებები*), რეკომენდებულია, გამოიყენებულ იქნას ვალპროატთან ერთად ლამოტრიგინთან მიღების მკურნალობის სქემა.

*\*(სადაც 2 მგ ტაბლეტები ყველაზე დაბალი ხელმისაწვდომი დოზაა)* თუ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროატს, გამოთვლილი დღიური დოზა 1-სა და 2 მგ-ს შორისაა, 2 მგ-ის მიღება უნდა მოხდეს ყოველ მეორე დღეს პირველი ორი კვირის განმავლობაში. თუ გამოთვლილი დღიური დოზა შეადგენს 1 მგ-ზე ნაკლებს (იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროატს), მაშინ *ლამიტალ* არ ინიშნება. *დაუშვებელია* დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტების ნაწილობრივი რაოდენობის მიღების მცდელობა.

*\*(სადაც 5 მგ ტაბლეტები ყველაზე დაბალი ხელმისაწვდომი დოზაა)* პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროატს, თუ გამოთვლილი დღიური დოზა 2.5-სა 5 მგ-ს შორისაა, 5 მგ-ის მიღება უნდა მოხდეს ყოველ მეორე დღეს პირველი ორი კვირის განმავლობაში. თუ გამოთვლილი დღიური დოზა შეადგენს 2.5 მგ-ზე ნაკლებს იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ვალპროატს, *ლამიტალ* არ ინიშნება. *დაუშვებელია* დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტების ნაწილობრივი რაოდენობის მიღების მცდელობა.

**\*\***თუ *ლამიტალ*-ის გამოთვლილი დოზის მიღება შეუძლებელია მთლიანი ტაბლეტებით, დოზა უნდა დამრგვალდეს ყველაზე ახლოს მყოფ უფრო მცირე დოზის მქონე მთლიან ტაბლეტამდე.

გამონაყარის რისკის გამო საწყისი დოზა და შემდგომი დოზის მომატება არ უნდა აჭარბებდეს რეკომენდებულ დოზას (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). მოსალოდნელია, რომ 2-6 წლის ასაკის პაციენტები საჭიროებდნენ შემანარჩუნებელ დოზას, რომელიც არის რეკომენდებული ინტერვალის ზედა ზღვარი.

**ეპილეფსიის მონოთერაპია და დამატებითი თერაპია**

- **2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვები**

ლამოტრიგინის გამოყენება მონოთერაპიის სახით არ არის შესწავლილი 2 წელზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში ან დამატებითი თერაპიის სახით 1 თვეზე ნაკლები ასაკის ბავშვებში. ლამოტრიგინის უსაფრთხოება და ეფექტურობა პარციალური გულყრების დროს 1 თვიდან 2 წლამდე ასაკის ბავშვებში დამატებითი თერაპიის სახით გამოყენებისას არ არის დადგენილი (იხ. კლინიკური კვლევები). ამიტომ *ლამიტალ* არ არის რეკომენდებული 2 წლამდე ნაკლები ასაკის ბავშვებში.

**ბიპოლარული აშლილობა**

- **მოზრდილები (18 წლის და ზემოთ ასაკის)**

გამონაყარის რისკის გამო საწყისი დოზა და შემდგომი დოზის მომატება არ უნდა აჭარბებდეს რეკომენდებულ დოზას (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები).

*ლამიტალ* რეკომენდებულია ბიპოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებში, რომლებსაც მომავალში აქვთ დეპრესიული ეპიზოდის განვითარების რისკი.

ქვემოთ მოცემული გარდამავალი სქემა უნდა იქნას გამოყენებული დეპრესიული ეპიზოდების რეციდივის პრევენციისათვის. გარდამავალი სქემა მოიცავს *ლამიტალის* დოზის მომატებას შემანარჩუნებელ სტაბილურ დოზამდე ექვსი კვირის განმავლობაში (იხ. ცხრილი 3), რომლის შემდეგ კლინიკური ჩვენების შემთხვევაში უნდა მოიხსნას ფსიქოტროპული და/ან ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები (იხ. ცხრილი 4).

დამატებითი თერაპიის დანიშვნა უნდა იქნას განხილული მანიაკალური ეპიზოდების პრევენციისათვის, რადგან *ლამიტალის* ეფექტურობა მანიის დროს არ არის საბოლოოდ დადასტურებული.

**ცხრილი 3. ბიპოლარული აშლილობის დროს დოზის რეკომენდებული მომატება შემანარჩუნებელ მთლიან დღიურ სტაბილურ დოზამდე მოზრდილებში (18 წლის და ზემოთ ასაკის)**

მკურნალობის სქემა	1-ლი - მე-2 კვირა	მე-3 - მე-4 კვირა	მე-5 კვირა	სამიზნე სტაბილური დოზა (მე-6 კვირა)**
ა) დამატებითი თერაპია ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორებთან ერთად, მაგ.: ვალპროატთან ერთად	12,5 მგ (25 მგ ყოველ მეორე დღეს)	25 მგ (ერთხელ დღეში)	50 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)	100 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)  (მაქსიმალური დღიური დოზა 200 მგ)
ბ) დამატებითი თერაპია ლამოტრიგინის	50 მგ	100 მგ	200 მგ	300 მგ მე-6 კვირას,

<p>გლუკორონიდაციის ინდუქტორებზე იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ ინჰიბიტორებს, როგორცაა მაგ. ვალპროატი.</p> <p>დოზირების ეს სქემა გამოიყენება შემდეგ მედიკამენტებთან ერთად:</p> <p>ფენიტონი კარბამაზეპინი ფენობარბიტონი პრიმიდონი</p> <p>ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	<p>(ერთხელ დღეში)</p>	<p>(გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>(გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>რომელიც საჭიროების შემთხვევაში შეიძლება გაიზარდოს მე-7 კვირას 400 მგ/დღეში დოზამდე.</p> <p>(გაყოფილი ორ დოზად)</p>
<p>გ) მონოთერაპია ლამიტალით ან დამატებითი თერაპია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ სხვა მედიკამენტებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	<p>25 მგ (ერთხელ დღეში)</p>	<p>50 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>100 მგ (ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)</p>	<p>200 მგ (ინტერვალი 100-400 მგ)</p> <p>(ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად)</p>
<p>შენიშვნა: იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპკ-ს, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ლამოტრიგინთან დღესდღეობით არ არის ცნობილი, უნდა იქნას გამოყენებული დოზის მომატება, რომელიც რეკომენდებულია ლამიტალისათვის ვალპროატთან ერთად მკურნალობისას.</p>				

\*\* სამიზნე სტაბილური დოზა იცვლება კლინიკური პასუხის მიხედვით.

ა) დამატებითი თერაპია ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორებთან ერთად, როგორცაა მაგ.: ვალპროატი

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორებს, როგორცაა მაგ.: ვალპროატი, ლამიტალის საწყისი დოზა შეადგენს 25 მგ-ს ყოველ მეორე დღეს ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 25 მგ ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში. დოზა შეიძლება გაიზარდოს 50 მგ-მდე ერთხელ დღეში (ან

ორ დოზად გაყოფილი) მე-5 კვირას. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო სამიზნე დოზა შეადგენს 100 მგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად. თუმცა, კლინიკური პასუხის მიხედვით, დოზა შეიძლება გაიზარდოს მაქსიმალურ დღიურ დოზამდე 200 მგ.

**ბ) დამატებითი თერაპია ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებზე იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ ინჰიბიტორებს, როგორცაა მაგ. ვალპროატი. დოზირების ეს სქემა შეიძლება გამოყენებულ იქნას ფენიტონთან, კარბამაზეპინთან, ფენობარბიტონთან, პრიმიდონთან და ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედებები).**

პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებს და არ იღებენ ვალპროატს, *ლამოტრიგინის* საწყისი დოზა შეადგენს 50 მგ-ს ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 100 მგ/დღეში, ორ დოზად გაყოფილი ორი კვირის განმავლობაში. დოზა შეიძლება გაიზარდოს 200 მგ/დღეში, ორ დოზად გაყოფილი მე-5 კვირას. მე-6 კვირას დოზა შეიძლება გაიზარდოს 300 მგ/დღეში, თუმცა ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო სამიზნე დოზა შეადგენს 400 მგ/დღეში, გაყოფილი ორ დოზად, რომლის მიღებაც შეიძლება დაიწყოს მე-7 კვირიდან.

**გ) მონოთერაპია *ლამოტრიგინით* ან დამატებითი თერაპია პაციენტებში, რომლებიც იღებენ სხვა მედიკამენტებს, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები)**

*ლამოტრიგინის* საწყისი დოზა შეადგენს 25 მგ-ს ერთხელ დღეში ორი კვირის განმავლობაში, რომელსაც მოსდევს 50 მგ ერთხელ დღეში (ან ორ დოზად გაყოფილი) ორი კვირის განმავლობაში. დოზა შეიძლება გაიზარდოს 100 მგ/დღეში მე-5 კვირას. ჩვეულებრივ, ოპტიმალური პასუხის მისაღწევად საჭირო სამიზნე დოზა შეადგენს 200 მგ/დღეში, ერთხელ დღეში ან გაყოფილი ორ დოზად. თუმცა, კლინიკურ კვლევებში გამოყენებულ იქნა 100-დან 400 მგ-მდე დოზა.

როგორც კი მიიღწევა სამიზნე დღიური სტაბილური დოზა, სხვა ფსიქოტროპული მედიკამენტები უნდა მოიხსნას ქვემოთ მოცემული დოზირების სქემის შესაბამისად (იხ. ცხრილი 4).

**ცხრილი 4. ბიპოლარული აშლილობის დროს ფსიქოტროპული ან ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მოხსნის შემდეგ შემანარჩუნებელი მთლიანი დღიური სტაბილური დოზა მოზრდილებში (18 წლის და მეტი ასაკის)**

მკურნალობის სქემა	1-ლი კვირა	მე-2 კვირა	მე-3 კვირა და შემდეგ*
ა) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორების, მაგ.: ვალპროატის, მოხსნის შემდეგ	გაორმაგებული სტაბილური დოზა, რომელიც არ აჭარბებს 100 მგ-ს/კვირაში  მაგ.: 100 მგ/დღეში სამიზნე	ამ დოზის შენარჩუნება (200 მგ/დღეში)  (გაყოფილი ორ დოზად)	

	სტაბილური დოზა უნდა გაიზარდოს პირველ კვირას 200 მგ-მდე/ დღეში		
ბ) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორების მოხსნის შემდეგ, რომელიც დამოკიდებულია მათ დოზაზე  დოზირების ეს სქემა გამოიყენება შემდეგ მედიკამენტებთან ერთად:  ფენიტონი კარბამაზეპინი ფენობარბიტონი პრიმიდონი  ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედებები)	400 მგ	300 მგ	200 მგ
	300 მგ	225 მგ	150 მგ
	200 მგ	150 მგ	100 მგ
გ) სხვა მედიკამენტების მოხსნა, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები)	დოზის მომატების შემდეგ მიღწეული შემანარჩუნებელი სამიზნე დოზა (200 მგ/დღეში)  (გაყოფილი ორ დოზად)  (დოზის ინტერვალი 100-400 მგ)		
შენიშვნა: იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპკ-ს, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ლამოტრიგინთან დღესდღეობით არ არის ცნობილი, <i>ლამიტალის</i> მკურნალობის რეკომენდებული სქემა თავდაპირველად მოიცავს არსებული დოზის შენარჩუნებას და <i>ლამიტალის</i> დოზის კორექციას კლინიკური პასუხის მიხედვით.			

\* საჭიროების შემთხვევაში დოზა შეიძლება გაიზარდოს 400 მგ-მდე დღეში

ა) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორებით, მაგ.: ვალპროატით, დამატებითი  
თერაპიის მოხსნა

*ლამიტალის* დოზა უნდა გაიზარდოს საწყისი სამიზნე სტაბილური დოზის გაორმაგებულ დოზამდე და უნდა შენარჩუნდეს ვალპროატის მოხსნის შემდეგ.

- ბ) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებით დამატებითი თერაპიის მოხსნა დამოკიდებულია საწყის შემანარჩუნებელ დოზაზე. ეს სქემა გამოიყენება ფენიტონთან, კარბამაზეპინთან, ფენობარბიტონთან, პრიმიდონთან ან *ლამიტალის* გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (*იხ. ურთიერთქმედებები*)  
*ლამიტალის* დოზა თანდათანობით უნდა შემცირდეს სამი კვირის განმავლობაში გლუკორონიდაციის ინდუქტორების მოხსნის შემდეგ.
- გ) სხვა მედიკამენტების, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას, მოხსნის შემდეგ (*იხ. ურთიერთქმედებები*)  
 სამიზნე დოზა, რომელიც მიიღწევა დოზის მომატებით, შენარჩუნებულ უნდა იქნას სხვა მედიკამენტების მოხსნის შემდეგ.

**ლამიტალის დღიური დოზის კორექცია ბიპოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებში სხვა მედიკამენტებით თერაპიის დამატების შემდეგ**

არ არსებობს კლინიკური გამოცდილება *ლამიტალის* დღიური დოზის კორექციის შესახებ სხვა მედიკამენტებით თერაპიის დამატების შემდეგ. თუმცა, პრეპარატებს შორის ურთიერთქმედების კვლევების მიხედვით, მიღებულია შემდეგი რეკომენდაციები (იხ. ცხრილი 5, ქვემოთ):

**ცხრილი 5. *ლამიტალის* დღიური დოზის კორექცია ბიპოლარული აშლილობის მქონე მოზრდილებში (18 წელი და მეტი ასაკი) სხვა მედიკამენტებით თერაპიის დამატების შემდეგ**

მკურნალობის სქემა	<i>ლამიტალის</i> მიმდინარე სტაბილური დოზა (მგ/დღე)	1-ლი კვირა	მე-2 კვირა	მე-3 კვირა და შემდეგ
ა) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორების, მაგ.: ვალპროატის, დამატება <i>ლამიტალის</i> საწყის დოზაზე დამოკიდებულებით	200 მგ	100 მგ	აღნიშნული შენარჩუნება (100 მგ/დღეში)	დოზის (100)
	300 მგ	150 მგ	აღნიშნული შენარჩუნება (150 მგ/დღეში)	დოზის (150)
	400 მგ	200 მგ	აღნიშნული შენარჩუნება (200 მგ/დღეში)	დოზის (200)
ბ) ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორების დამატება იმ პაციენტებში, რომლებიც არ იღებენ	200 მგ	200 მგ	300 მგ	400 მგ
	150 მგ	150 მგ	225 მგ	300 მგ

<p>ვალპროატს და დამოკიდებულია ლამიტალის საწყის დოზაზე</p> <p>დოზირების ეს სქემა გამოიყენება შემდეგ მედიკამენტებთან ერთად:</p> <p>ფენიტონი კარბამაზეპინი ფენობარბიტონი პრიმიდონი</p> <p>ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის სხვა ინდუქტორებთან ერთად (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	<p>100 მგ</p>	<p>100 მგ</p>	<p>150 მგ</p>	<p>200 მგ</p>
<p>გ) სხვა მედიკამენტების დამატება, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აინჰიბირებენ ან არ იწვევენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას (იხ. ურთიერთქმედებები)</p>	<p>დოზის მომატების შემდეგ მიღწეული სამიზნე დოზის შენარჩუნება (200 მგ/დღეში)</p> <p>(დოზის ინტერვალი 100-400 მგ)</p>			
<p>შენიშვნა: იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპკ-ს, რომელთა ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ლამოტრიგინთან დღესდღეობით არ არის ცნობილი, გამოყენებულ უნდა იქნას ლამიტალის ვალპროატთან ერთად მკურნალობის რეკომენდებული სქემა.</p>				

**ლამიტალის მოხსნა ბიპოლარული აშლილობის მქონე მოზრდილ პაციენტებში**

კლინიკურ კვლევებში არ აღინიშნა გვერდითი მოვლენების შემთხვევების, სიმძიმის ან ტიპის მომატება ლამიტალის სწრაფად შეწყვეტის შემდეგ პლაცებოსთან შედარებით. ამიტომ, ლამიტალის მიღების შეწყვეტა შეიძლება დოზის თანდათანობით შემცირების გარეშე.

- ბავშვები და მოზარდები (18 წელზე ნაკლები ასაკის)

ლამიტალი არ არის ნაჩვენები ბიპოლარული აშლილობის დროს 18 წლამდე ასაკის ბავშვებსა და მოზარდებში (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები). ლამიტალის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბიპოლარული აშლილობის დროს ამ ასაკობრივ ჯგუფში დადგენილი არ არის. ამიტომ, დოზირების რეკომენდაციები არ არის მოცემული.

ლამიტალის დოზირების ზოგადი რეკომენდაციები პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფებში

• ქალები, რომლებიც იღებენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს

ა) ლამიშტალის მიღების დაწყება პაციენტებში, რომლებიც უკვე იღებენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს:

თუმცა პერორალურმა კონტრაცეპტივებმა არ აჩვენა ლამოტრიგინის კლირენსის მომატება (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და ურთიერთქმედებები), ლამიშტალის დოზის მომატების რეკომენდებული გაიდლაინების კორექცია არ არის საჭირო მხოლოდ ჰორმონული კონტრაცეპტივების გამოყენებისას. დოზის მომატება უნდა მოხდეს იმ რეკომენდებული გაიდლაინებით, რომლის მიხედვით ლამოტრიგინთან ერთად ხდება ვალპროატის (ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორი) ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორის მიღება, ან როცა ლამიშტალი ემატება ვალპროატის ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორის გარეშე (იხ. ცხრილი 1 ეპილეფსიის მქონე პაციენტებისთვის და ცხრილი 3 ბიპოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებისთვის).

ბ) ჰორმონული კონტრაცეპტივების მიღების დაწყება პაციენტებში, რომლებიც იღებენ ლამიშტალის შემანარჩუნებელ დოზებს და არ იღებენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებს:

ლამიშტალის შემანარჩუნებელი დოზა უმეტეს შემთხვევებში საჭიროებს ორჯერ გაზრდას (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და ურთიერთქმედებები). რეკომენდებულია, რომ ჰორმონული კონტრაცეპტივების მიღების დაწყებისას ლამოტრიგინის დოზა გაიზარდოს 50-100 მგ/დღეში ყოველ კვირას, ინდივიდუალური კლინიკური პასუხის მიხედვით. დოზის გაზრდამ არ უნდა გადააჭარბოს ამ სიხშირეს, თუ კლინიკური პასუხი არ მოითხოვს დოზის უფრო მეტად გაზრდას.

გ) ჰორმონული კონტრაცეპტივების მიღების შეწყვეტა პაციენტებში, რომლებიც უკვე იღებენ ლამიშტალის შემანარჩუნებელ დოზებს და არ იღებენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებს:

ლამიშტალის შემანარჩუნებელი დოზა უმეტეს შემთხვევებში საჭიროებს 50%-ით შემცირებას (იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და ურთიერთქმედებები). რეკომენდებულია ლამოტრიგინის დღიური დოზის თანდათანობით შემცირება 50-100 მგ-ით ყოველ კვირას (სიხშირემ არ უნდა გადააჭარბოს დღიური მთლიანი დოზის 25%-ს კვირაში) 3 კვირის განმავლობაში, თუ კლინიკური პასუხი არ მიუთითებს საწინააღმდეგოს.

• ატაზანავირთან/რიტონავირთან ერთად მიღება

თუმცა ატაზანავირის/რიტონავირის გამოყენებამ აჩვენა ლამოტრიგინის პლაზმაში კონცენტრაციის დაქვეითება (იხ. ურთიერთქმედებები), არ არის საჭირო ლამიშტალის დოზის მომატების რეკომენდებული გაიდლაინების კორექცია მხოლოდ ატაზანავირის/რიტონავირის მიღებისას. დოზის მომატება უნდა მოხდეს იმ რეკომენდებული გაიდლაინებით, რომლის მიხედვით ლამიშტალი ემატება ვალპროატს (ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინჰიბიტორს) ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორს, ან ლამიშტალი ემატება ვალპროატის ან ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორის გარეშე.

პაციენტებში, რომლებიც უკვე იღებენ ლამიშტალის შემანარჩუნებელ დოზებს და არ იღებენ გლუკორონიდაციის ინდუქტორებს, ლამიშტალის დოზა საჭიროებს მომატებას

ატაზანავირის/რიტონავირის დამატებისას ან უნდა შემცირდეს ატაზანავირის/რიტონავირის შეწყვეტისას.

**• ხანდაზმულები (65 წლის ასაკის ზემოთ)**

დოზის კორექცია არ არის საჭირო. *ლამიშტალის* ფარმაკოკინეტიკა ამ ასაკობრივ ჯგუფში არ განსხვავდება მნიშვნელოვნად მოზრდილების, სხვა არახანდაზმული, ასაკობრივი ჯგუფისაგან.

**• ღვიძლის დაზიანება**

საწყისი, მომატებული და შემანარჩუნებელი დოზები, ზოგადად, უნდა შემცირდეს დაახლოებით 50%-ით იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის საშუალო ხარისხის დაზიანება (ჩაილდ-პიუ ხარისხი B) და 75%-ით იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებათ ღვიძლის მძიმე დაზიანება (ჩაილდ-პიუ ხარისხი C). მომატებული და შემანარჩუნებელი დოზების კორექცია უნდა მოხდეს კლინიკური პასუხის მიხედვით (*იხ. ფარმაკოკინეტიკა*).

**• თირკმლის დაზიანება**

სიფრთხილვა საჭირო *ლამიშტალის* დანიშვნისას თირკმლის უკმარისობის დროს. თირკმლის უკმარისობის ტერმინალური სტადიის მქონე პაციენტებში *ლამიშტალის* საწყისი დოზა დამოკიდებულია პაციენტების აპპ-ის სქემაზე; დაქვეითებული შემანარჩუნებელი დოზები შეიძლება ეფექტური იყოს თირკმლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დაზიანების დროს (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*). უფრო დეტალური ფარმაკოკინეტიკური ინფორმაციისათვის (*იხ. ფარმაკოკინეტიკა*).

**უკუჩვენებები**

*ლამიშტალის* ტაბლეტები და დისპერგირებადი/სალეჭი ტაბლეტები უკუნაჩვენებია პირებში, რომლებსაც დადასტურებული აქვთ ჰიპერმგრძობელობა ლამოტრიგინის ან პრეპარატის რომელიმე ინგრედიენტის მიმართ.

**გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები**

**გამონაყარი კანზე**

აღინიშნა გვერდითი მოვლენები კანის რეაქციების სახით, რომლებიც ძირითადად, განვითარდა *ლამიშტალის* მკურნალობის დაწყებიდან პირველი რვა კვირის განმავლობაში. გამონაყარის შემთხვევების უმრავლესობა იყო სუსტი და თავისით ალაგდა, თუმცა, ასევე, აღინიშნა მძიმე გამონაყარი, რომელიც მოითხოვდა ჰოსპიტალიზაციას და *ლამიშტალით* მკურნალობის შეწყვეტას. ასეთი სახის გამონაყარი მოიცავდა სიცოცხლისათვის სახიფათო გამონაყარს, როგორცაა: სტივენს-ჯონსონის სინდრომი (სჯს) და ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი (ტენ) (*იხ. გვერდითი რეაქციები*).

მოზრდილებში, რომლებიც ჩართულები იყვნენ კვლევაში და იღებდნენ *ლამიშტალს* დოზირების მიმდინარე რეკომენდაციებით, კანის მძიმე რეაქციები აღინიშნა ეპიდემიის მქონე 500 პაციენტიდან 1-ში. დაახლოებით, ამ შემთხვევების ნახევარში აღინიშნა სჯს (1000-დან 1 პაციენტში).

ბიპოლარული აშლილობის კლინიკურ კვლევებში კანის მძიმე გამონაყარი აღინიშნა დაახლოებით 1000-დან 1 პაციენტში.

კანის მძიმე გამონაყარის განვითარების რისკი უფრო მაღალია ბავშვებში მოზრდილებთან შედარებით.

სხვადასხვა კვლევებიდან არსებული მონაცემები მიუთითებს, რომ გამონაყარის შემთხვევები ბავშვებში, რომლებიც მოითხოვდა ჰოსპიტალიზაციას, აღინიშნა 300-დან 1 - 100-დან 1 პაციენტში.

ბავშვებში გამონაყარის საწყისი გამოვლინება შეიძლება შეცდომით მიჩნეულ იყოს ინფექციად. ექიმებმა უნდა განიხილონ პრეპარატის რეაქციის გამოვლენის შესაძლებლობა ბავშვებში, რომელთაც უვითარდებათ გამონაყარის და ცხელების სიმპტომები მკურნალობის პირველი რვა კვირის განმავლობაში.

გარდა ამისა, გამონაყარის საერთო რისკი მჭიდროდ არის დაკავშირებული:

- *ლამიტალის* მაღალ საწყის დოზებთან და *ლამიტალის* რეკომენდებული დოზის მომატებასთან (*იხ. დოზირება და მიღების წესი*);
- ვალპროატით თანმხლებ თერაპიასთან (*იხ. დოზირება და მიღების წესი*).

სიფრთხილვა ასევე საჭირო პაციენტების მკურნალობისას, რომლებსაც ანამნეზში აღენიშნებათ ალერგია ან გამონაყარი სხვა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მიმართ, რადგან არამძიმე გამონაყარის სიხშირე *ლამიტალით* მკურნალობის შემდეგ, დაახლოებით, სამჯერ მაღალი იყო ამ პაციენტებში, ვიდრე ასეთი ანამნეზის არმქონე პაციენტებში.

ყველა პაციენტი (მოზრდილები და ბავშვები), რომელთაც განუვითარდათ გამონაყარი, უნდა იქნას სწრაფად გამოკვლეული და *ლამიტალი* დაუყოვნებლივ უნდა მოიხსნას, გარდა იმ შემთხვევისა, როცა გამონაყარი ნამდვილად არ არის გამოწვეული პრეპარატით. რეკომენდებულია, რომ *ლამიტალით* მკურნალობა არ უნდა დაიწყოს ხელახლა იმ პაციენტებში, რომელთაც შეწყვიტეს მკურნალობა *ლამიტალით* თერაპიის დროს, თუ მკურნალობის პოტენციური სარგებელი არ აჭარბებს რისკებს.

გამონაყარი ასევე აღინიშნა როგორც ეოზინოფილითა და სისტემური სიმპტომებით მიმდინარე წამლისმიერი რეაქციის (DRESS) ნაწილი, ცნობილი როგორც ჰიპერმგრძობელობის სინდრომი. ეს მდგომარეობა დაკავშირებულია სხვადასხვა სისტემურ სიმპტომთან, რომელიც მოიცავს: ცხელებას, ლიმფადენოპათიას, სახის შეშუპებას, სისხლის, ღვიძლისა და თირკმლის პათოლოგიებს და ასეპტიკურ მენინგიტს (*იხ. გვერდითი რეაქციები*). სინდრომი შეიძლება სხვადასხვა კლინიკური სიმძიმის იყოს და იშვიათად, შეიძლება გამოიწვიოს დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულაცია (ლსპ) და პოლიორგანული უკმარისობა. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ჰიპერმგრძობელობის ადრეული გამოვლინება (მაგ.: ცხელება, ლიმფადენოპათია) შეიძლება განვითარდეს გამონაყარის გამოვლენამდე. ასეთი ნიშნების და სიმპტომების არსებობისას, პაციენტის მდგომარეობა უნდა შეფასდეს დაუყოვნებლივ და *ლამიტალი* უნდა მოიხსნას, თუ სხვა ეტიოლოგია არ დადასტურდა.

უმეტესობა შემთხვევებში ასეპტიკური მენინგიტი იყო შექცევადი ხასიათის წამლის მოხსნის შემდეგ, მაგრამ გარკვეული რაოდენობის შემთხვევებში ისევ განვითარდა ან ლამოტრიგინის მიღების შემდეგ ისევ გამოვლინდა. ხელახალი განვითარებისას სიმპტომები სწრაფად გამოვლინდა და ხშირად იყო უფრო მძიმე ხასიათის. ლამოტრიგინის მიღება არ უნდა განახლდეს პაციენტებში, რომელთაც ლამოტრიგინით თერაპიის დროს განუვითარდათ ასეპტიკური მენინგიტი.

### **ჰემოფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი (ჰლჰ)**

ჰლჰ განვითარდა პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ *ლამიტალს* (იხ. გვერდითი რეაქციები). ჰლჰ იმუნიტეტის პათოლოგიური აქტივაციის სინდრომია, რომელიც შეიძლება სიცოცხლისათვის სახიფათო იყოს. ის ხასიათდება კლინიკური ნიშნებითა და სიმპტომებით, როგორცაა: ცხელება, გამონაყარი, ნევროლოგიური სიმპტომები, ჰეპატოსპლენომეგალია, ლიმფადენოპათია, ციტოპენია, შრატში ფერიტინის მაღალი დონე, ჰიპერტრიგლიცერიდემია და ღვიძლის ფუნქციისა და კოაგულაციის პათოლოგიები, სიმპტომები ძირითადად ვითარდება მკურნალობის დაწყებიდან 4 კვირის განმავლობაში.

დაუყოვნებლივ უნდა შეფასდეს პაციენტების მდგომარეობა, რომელთაც განუვითარდათ ეს ნიშნები და სიმპტომები და სავარაუდოა ჰლჰ-ს დიაგნოზის არსებობა. *ლამიტალი* უნდა მოიხსნას, თუ არ დადგინდა სხვა ეტიოლოგია.

### **სუიციდის რისკი**

დეპრესიის და/ან ბიპოლარული აშლილობის სიმპტომები შეიძლება განვითარდეს ეპილეფსიის მქონე პაციენტებში და დადასტურებულია, რომ ეპილეფსიისა და ბიპოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებს სუიციდის გაზრდილი რისკი აქვთ.

ბიპოლარული აშლილობის მქონე 25-50% პაციენტებს აქვთ სუიციდის მცდელობა მინიმუმ ერთხელ და შეიძლება აღენიშნებოდეთ დეპრესიული სიმპტომების გაუარესება და/ან გამოუვლინდეთ სუიციდური აზრები და ქცევები (სუიციდურობა), მიუხედავად იმისა, იღებენ თუ არა ბიპოლარული აშლილობის საწინააღმდეგო მედიკამენტებს, მათ შორის, *ლამიტალს*.

სუიციდური აზრები და ქცევა აღწერილ იქნა პაციენტებში, რომლებიც იღებენ აპ-ს სხვადასხვა ჩვენებებით, მათ შორის ეპილეფსიისა და ბიპოლარული აშლილობის გამო. აპ-ს-ის (მათ შორის, ლამოტრიგინის) რანდომიზირებული პლაცებოთი კონტროლირებული კვლევების მეტაანალიზმა ასევე აჩვენა სუიციდური აზრების და ქცევის მცირედ გაზრდილი რისკი. ამ რისკის მექანიზმი უცნობია და არსებული მონაცემები არ გამორიცხავს გაზრდილი რისკის არსებობას ლამოტრიგინის მიღების დროს.

ამიტომ, საჭიროა პაციენტების მონიტორინგი სუიციდური აზრებისა და ქცევის ნიშნებზე. პაციენტები (ასევე, პაციენტების მომვლელები) გაფრთხილებულები უნდა იყვნენ სამედიცინო დახმარების გაწევის აუცილებლობის შესახებ, თუ გამოვლინდება სუიციდური აზრებისა და ქცევის ნიშნები.

### **ბიპოლარული აშლილობის კლინიკური გაუარესება**

ბიპოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებში, *ლამიტალი* მკურნალობის დროს, საჭიროა მათი მდგომარეობის მკაცრი მონიტორინგი კლინიკურ გაუარესებაზე (მათ

შორის, ახალი სიმპტომების განვითარებაზე) და სუიციდზე, განსაკუთრებით, მკურნალობის კურსის დასაწყისში ან დოზის შეცვლისას. გარკვეულ პაციენტებში, როგორცაა ანამნეზში სუიციდური აზრებისა და ქცევის მქონე პაციენტები, ახალგაზრდები და ის პაციენტები, რომლებსაც მკურნალობის დაწყებამდე აღენიშნებოდა მნიშვნელოვანი ხარისხის სუიციდური იდეები, შეიძლება იყვნენ სუიციდური აზრებისა და მცდელობის უფრო მაღალი რისკის ქვეშ და საჭიროებენ ფრთხილ მონიტორინგს მკურნალობის დროს.

პაციენტები (და პაციენტების მომვლელები) გაფრთხილებულები უნდა იყვნენ მდგომარეობის ნებისმიერი გაუარესების მეთვალყურეობის საჭიროების შესახებ (მათ შორის, ახალი სიმპტომების განვითარების) და/ან სუიციდური აზრების/ქცევის, ან თვითდაზიანების აზრების შემთხვევაში დაუყოვნებლივ უნდა მიმართონ ექიმს.

განხილულ უნდა იქნას თერაპიული სქემის ცვლილება, მათ შორის, მედიკამენტის მიღების შეწყვეტა იმ პაციენტებში, რომლებსაც აღენიშნებოდა კლინიკური გაუარესება (ახალი სიმპტომების განვითარების ჩათვლით) და/ან სუიციდური აზრების/ქცევის განვითარება, განსაკუთრებით, თუ ეს სიმპტომები ძლიერია, უეცრად აღმოცენდება ან მანამდე არ აღენიშნებოდა პაციენტს.

### **ჰორმონული კონტრაცეპტივები**

ჰორმონული კონტრაცეპტივების გავლენა ლამიტალის ეფექტურობაზე:

ეთინილესტრადიოლის/ლევონორგესტრელის კომბინაციამ (30 მიკროგრამი/150 მიკროგრამი) აჩვენა ლამოტრიგინის კლირენსის გაზრდა, დაახლოებით, ორჯერ, რამაც გამოიწვია ლამოტრიგინის დონის დაქვეითება (იხ. ურთიერთქმედებები). ტიტრაციის შემდეგ, უმრავლესობა შემთხვევებში საჭირო იყო ლამოტრიგინის მაღალი შემანარჩუნებელი დოზები (დაახლოებით, ორჯერ მეტი) მაქსიმალური თერაპიული ეფექტის შესანარჩუნებლად. ქალებში, რომლებიც არ იღებენ ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციის ინდუქტორებს და იღებენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს, რომლებიც შეიცავენ არააქტიურ მედიკამენტს, ერთი კვირის განმავლობაში (როგორცაა “ტაბლეტისგან თავისუფალი კვირა”), ლამოტრიგინის დონის თანდათანობითი დროებითი მომატება განვითარდება არააქტიური მედიკამენტის კვირაში. ასეთი ზრდა უფრო მეტი იქნება მაშინ, როცა ლამოტრიგინის დოზის გაზრდა ხდება არააქტიური მედიკამენტის მიღების კვირის განმავლობაში ან რამდენიმე დღით ადრე. დოზირების ინსტრუქციისათვის იხ. “*ლამიტალის დოზირების ზოგადი ინსტრუქციები პაციენტების გარკვეულ ჯგუფში, დოზირება და მიღების წესი*”.

კლინიციკებმა უნდა მიიღონ სათანადო ზომები იმ ქალებში, რომლებიც იწყებენ ან წყვეტენ ჰორმონული კონტრაცეპტივების მიღებას *ლამიტალით* თერაპიის დროს და უმეტეს შემთხვევებში საჭირო ხდება ლამოტრიგინის დოზის კორექცია.

სხვა პერორალური კონტრაცეპტივები და ჰორმონჩანაცვლებითი თერაპია (ჰმთ) არ არის შესწავლილი, თუმცა მათ მსგავსი ეფექტი უნდა ჰქონდეთ ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკის პარამეტრებზე.

ლამიტალის გავლენა ჰორმონული კონტრაცეპტივების ეფექტურობაზე:

16 ჯანმრთელ მოხალისე პირში ჩატარებულმა ურთიერთქმედების კვლევამ აჩვენა, რომ ლამოტრიგინისა და ჰორმონული კონტრაცეპტივების (ეთინილესტრადიოლის/ლევონორგესტრელის კომბინაცია) კომბინირებული მიღებისას გამოვლინდა

ლევონორგესტრელის კლირენსის მცირედ მომატება და შრატის FSH და LH ცვლილება (*იხ. ურთიერთქმედებები*). ამ ცვლილებების შედეგი საკვერცხის ოვულაციურ მოქმედებაზე უცნობია. თუმცა, არ არის გამორიცხული, რომ ამ ცვლილებებმა გამოიწვიონ კონტრაცეპტივის ეფექტურობის დაქვეითება ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც იღებენ ჰორმონულ პრეპარატებს *ლამიტალთან* ერთად. ამიტომ პაციენტებმა დაუყოვნებლივ უნდა აცნობონ ექიმს მენსტრუალური ციკლის ცვლილების შესახებ, როგორცაა მაგ.: მენსტრუალურ პერიოდებს შორის სისხლდენა.

### **ლამოტრიგინის გავლენა ორგანული კათიონური ტრანსპორტერი 2-ის (OCT 2) სუბსტრატებზე**

ლამოტრიგინი წარმოადგენს თიკრმლის მილაკოვანი სეკრეციის ინჰიბიტორს OCT 2 პროტეინების საშუალებით (*იხ. ურთიერთქმედებები*). ამან შეიძლება გამოიწვიოს გარკვეული მედიკამენტების, რომლებიც ძირითადად ამ გზით გამოიყოფა, პლაზმური დონის მომატება. *ლამიტალისა* და ვიწრო თერაპიული ინდექსის მქონე OCT 2-ის სუბსტრატების, მაგ.: დოფეტილიდის, ერთდროული მიღება არ არის რეკომენდებული.

### **დიჰიდროფოლატის რედუქტაზა**

ლამოტრიგინი დიჰიდროფოლატის რედუქტაზის სუსტი ინჰიბიტორია, თუმცა, ხანგრძლივი თერაპიის დროს არსებობს ფოლატის მეტაბოლიზმში ჩარევის შესაძლებლობა. თუმცა, ადამიანებში ხანგრძლივად გამოყენებისას *ლამიტალმა* არ გამოიწვია ჰემოგლობინის კონცენტრაციის, საშუალო კორპუსკულარული მოცულობის, ან შრატის ან ერთროციტებში ფოლატის კონცენტრაციის 1 წლამდე დაკვირვებისას, ან ერთროციტების ფოლატების კონცენტრაციის 5 წლამდე დაკვირვებისას მნიშვნელოვანი ცვლილებები.

### **თირკმლის უკმარისობა**

ერთჯერადი დოზის კვლევებში თირკმლის უკმარისობის ტერმინალური სტადიის მქონე პირებში, ლამოტრიგინის პლაზმური კონცენტრაცია არ შეიცვალა მნიშვნელოვნად, თუმცა, მოსალოდნელია გლუკორონიდის მეტაბოლიტის აკუმულაცია; ამიტომ სიფრთხილეა საჭირო თირკმლის უკმარისობის მქონე პაციენტების მკურნალობისას.

### **პაციენტები, რომლებიც იღებენ ლამოტრიგინის შემცველ სხვა მედიკამენტებს**

*ლამიტალის* ტაბლეტები და დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები არ ინიშნება პაციენტებში, რომლებიც უკვე იღებენ ლამოტრიგინის შემცველ სხვა პრეპარატებს, ექიმთან კონსულტაციის გარეშე.

### **ბრუგადას ტიპის ეპი**

ძალიან იშვიათად გამოვლინდა კავშირი ბრუგადას ტიპის ეპი-სთან, თუმცა მიზეზ-შედეგობრივი კავშირი არ არის დადგენილი. ამიტომ, ბრუგადას სინდრომის მქონე პაციენტებში *ლამიტალის* გამოყენებამდე განსაკუთრებული ყურადღების დათმობაა საჭირო (*იხ. ფარმაკოდინამიკა*).

### **გულის რითმი და გამტარებლობის დარღვევები**

*in vitro* ტესტირებამ აჩვენა, რომ *ლამიტალის* ავლენს IB კლასის ანტიარითმიულ აქტივობას თერაპიულად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებზე. ამ *in vitro* მონაცემებზე დაყრდნობით, *ლამიტალის* პოტენციურად შეუძლია შეანელოს პარკუჭოვანი გამტარებლობა (გააფართოოს QRS) და გამოიწვიოს პროარითმია პაციენტებში,

რომელთაც კლინიკურად მნიშვნელოვანი სტრუქტურული ან ფუნქციური გულის დაავადება აქვთ. ამიტომ, ლამიქტალის ნებისმიერი მოსალოდნელი ან გამოვლენილი სარგებელი ამ პაციენტებისათვის სიფრთხილით უნდა შეფასდეს გულის სერიოზული ან ფატალური მოვლენების პოტენციური რისკების წინააღმდეგ. ნატრიუმის არხის სხვა ბლოკატორების ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება უფრო მეტად გაზარდოს პროარითმიის რისკი (*იხ. ფარმაკოდინამიკა*).

### ეპილეზია

სხვა აპკ-ის მსგავსად, ლამიქტალის სწრაფმა მოხსნამ შეიძლება პროვოცირება გაუკეთოს გულყრის შეტევას. თუ უსაფრთხოების თვალსაზრისით (მაგ.: გამონაყარის გამო), არ არის საჭირო პრეპარატის სწრაფი მოხსნა, ლამიქტალის დოზა ნელ-ნელა უნდა შემცირდეს ორი კვირის განმავლობაში.

ლიტერატურაში აღწერილია, რომ მძიმე კრუნჩხვებით მიმდინარე გულყრებმა, მათ შორის ეპილეფსიურმა სტატუსმა, შეიძლება გამოიწვიოს რაბდომიოლიზი, პოლიორგანული დისფუნქცია და დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულაცია, ხანდახან ფატალური შედეგით. მსგავსი შემთხვევები აღინიშნა ლამიქტალის გამოყენების დროს.

### ბიოლარული აშლილობა

#### ბავშვები და მოზარდები (18 წელზე ნაკლები ასაკის)

ანტიდეპრესანტებით მკურნალობა დაკავშირებულია სუიციდური აზრებისა და ქცევის მომატებულ რისკთან ბავშვებსა და მოზარდებში დიდი დეპრესიული აშლილობისა და სხვა ფსიქიკური დარღვევების დროს.

#### ურთიერთქმედებები

ურიდინ 5'-დიფოსფო (უღფ) - გლუკურონილ ტრანსფერაზები (შბტ) იდენტიფიცირებულნი არიან, როგორც ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმზე პასუხისმგებელი ფერმენტები. ამიტომ მედიკამენტებმა, რომლებიც იწვევენ ან აინჰიბირებენ გლუკორონიდაციას, შეიძლება გავლენა იქონიონ ლამოტრიგინის კლირენსზე. ციტოქრომა P450 3A4 (CYP3A4) ფერმენტის ძლიერმა ან საშუალო ინდუქტორებმა, რომლებიც ასევე ცნობილია, როგორც შბტ ინდუქტორები, შეიძლება აგრეთვე გააძლიერონ ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმი. არ არის მტკიცებულება, რომ ლამოტრიგინი იწვევს ციტოქრომა P450 ფერმენტების კლინიკურად მნიშვნელოვან ინდუქციას ან ინჰიბირებას. ლამოტრიგინმა შეიძლება მოახდინოს საკუთარი მეტაბოლიზმის ინდუცირება, მაგრამ ეფექტი არის ზომიერი და არ არის მოსალოდნელი, რომ ჰქონდეს მნიშვნელოვანი კლინიკური შედეგები.

მედიკამენტებს, რომლებსაც აქვთ კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა ლამოტრიგინის კონცენტრაციაზე, მოცემულია მე-6 ცხრილში. დოზირების სპეციფიკური რეკომენდაციები ამ მედიკამენტებისათვის მოცემულია პარაგრაფში „დოზირება და მიღების წესი“. გარდა ამისა, აღნიშნულ ცხრილში ჩამოთვლილია ის მედიკამენტები, რომლებსაც მცირე ეფექტი აქვთ, ან არ აქვთ ეფექტი ლამოტრიგინის კონცენტრაციაზე. მოსალოდნელი არ არის, რომ ასეთი პრეპარატების ერთდროული მიღება ზოგადად იწვევდეს რაიმე კლინიკურ გავლენას. თუმცა, ყურადღება უნდა მიექცეს იმ პაციენტებს, რომელთა ეპილეფსია განსაკუთრებით მგრძობიარეა ლამოტრიგინის კონცენტრაციების რყევების მიმართ.

**ცხრილი 6. სხვა მედიკამენტების ეფექტი ლამოტრიგინის კონცენტრაციაზე**

მედიკამენტები, რომლებიც მნიშვნელოვნად ზრდიან ლამოტრიგინის კონცენტრაციას	მედიკამენტები, რომლებიც მნიშვნელოვნად აქვეითებენ ლამოტრიგინის კონცენტრაციას	მედიკამენტები, რომლებიც მნიშვნელოვნად არ აქვეითებენ ან არ აქვთ ეფექტი ლამოტრიგინის კონცენტრაციაზე
ვალპროატი	ატაზანავირი/რიტონავირი კარბამაზეპინი ეთინილესტრადიოლი/ლევონორგესტრე ლის კომბინაცია ლოპინავირი/რიტონავირი ფენობარბიტონი ფენიტონი პრიმიდონი რიფამპიციინი	არიპიპრაზოლი ბუპროპიონი ფელბამატი გაბაპენტინი ლაკოსამიდი ლევეტირაცეტამი ლითიუმი ოლანზაპინი ოქსკარბაზეპინი პარაცეტამოლი პერამპანელი პრეგაბალინი ტოპირამატი ზონისამიდი

დოზირების ინსტრუქციისათვის იხ. „დოზირება და მიღების წესი” - ლამიტალის დოზირების ზოგადი ინსტრუქციები პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფში პლუს ქალებისათვის, რომლებიც იღებენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს იხ. ასევე „გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები” - „ჰორმონული კონტრაცეპტივები”.

- **ურთიერთქმედებები, რომლებიც მოიცავენ აპკ-მბს (იხ. „დოზირება და მიღების წესი”)**

ვალპროატი, რომელიც აინჰიბირებს ლამოტრიგინის გლუკორონიდაციას, აქვეითებს ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმს და ზრდის ლამოტრიგინის საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდს დაახლოებით ორჯერ.

გარკვეული აპკ-ები (როგორცაა, ფენიტონი, კარბამაზეპინი, ფენობარბიტონი და პრიმიდონი), რომლებიც ასტიმულირებენ ციტოქრომა P450 ფერმენტებს, ასევე აინდუცირებენ UGT-ს და შესაბამისად, აძლიერებენ ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმს.

ასევე, ლამიტალის დაწყების შემდეგ აღნიშნულ იქნა ცენტრალური ნერვული სისტემის მხრივ მოვლენები, მათ შორის თავბრუსხვევა, ატაქსია, დიპლოპია, მხედველობის დაბინდვა და გულისრევა, იმ პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ კარბამაზეპინს. ეს მოვლენები ჩვეულებრივ იხსნება კარბამაზეპინის დოზის შემცირების შემდეგ. მსგავსი ეფექტი აღინიშნა ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ ლამოტრიგინისა და ოქსკარბაზეპინის კვლევაში, მაგრამ დოზის შემცირება არ იქნა გამოკვლეული.

ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, რომლებიც იღებდნენ 200 მგ ლამოტრიგინს და 1200 მგ ოქსკარბაზეპინს, ოქსკარბაზეპინმა არ გამოიწვია ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმის ცვლილება და ლამოტრიგინს არ შეუცვლია ოქსკარბაზეპინის მეტაბოლიზმი.

ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, რომლებიც იღებდნენ ფელბამატს (1200 მგ ორჯერ დღეში) *ლამიტალთან* ერთად (100 მგ ორჯერ დღეში 10 დღის განმავლობაში) არ აღინიშნა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტები ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პაციენტების პლაზმური დონის რეტროსპექტიული ანალიზის მიხედვით, რომლებიც იღებდნენ *ლამიტალს* გაბაპენტინთან ერთად ან მის გარეშე, გაბაპენტინს არ ჰქონდა გამოსატყლი გავლენა ლამოტრიგინის კლირენსზე.

პრეპარატის პოტენციური ურთიერთქმედება ლევეტირაცეტამსა და ლამოტრიგინს შორის შეფასდა ორივე ნივთიერების შრატის კონცენტრაციების შეფასების გზით პლაცებოთი კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში. ეს მონაცემები მიუთითებენ, რომ ლამოტრიგინი არ ახდენს გავლენას ლევეტირაცეტამის ფარმაკოკინეტიკაზე და ლევეტირაცეტამი არ ახდენს გავლენას ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პლაზმაში ლამოტრიგინის სტაციონარული მდომარეობის ნარჩენ კონცენტრაციაზე არ მოუხდენია გავლენა პრეგაბალინის მიღებას (200 მგ 3-ჯერ დღეში). ლამოტრიგინსა და პრეგაბალინს შორის არ აღინიშნება ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება.

ტოპირამატმა არ იქონია გავლენა ლამოტრიგინის პლაზმურ კონცენტრაციაზე. *ლამიტალმა* გამოიწვია ტოპირამატის კონცენტრაციის 15%-იანი მომატება.

კვლევაში, რომელშიც ჩართული იყვნენ ეპილეფსიის მქონე პაციენტები, ზონისამიდის (200-400 მგ/დღეში) კომბინირებულ მიღებას *ლამიტალთან* (150-500 მგ/დღეში) ერთად 35 დღის განმავლობაში, არ მოუხდენია მნიშვნელოვანი ეფექტი ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

ლამოტრიგინის პლაზმურ კონცენტრაციაზე არ ჰქონდა გავლენა ლაკოსამიდის (200, 400 ან 600 მგ/დღეში) კომბინირებულ მიღებას პლაცებოთი კონტროლირებულ კლინიკურ კვლევებში პარციალური გულყრების მქონე პაციენტებში.

სამი პლაცებოთი კონტროლირებული კლინიკური კვლევების მონაცემების გაერთიანებული ანალიზის მიხედვით, რომელშიც იკვლევდნენ პერამპანელის დამატებით გამოყენებას პარციალური გულყრების და პირველადი გენერალიზებული ტონურ-კლონური გულყრების მქონე პაციენტებში, პერამპანელის ყველაზე მაღალმა შეფასებულმა დოზამ (12 მგ/დღე) ლამოტრიგინის კლირენსი გაზარდა 10%-ზე ნაკლებად. თუმცა, აღწერილი იყო სხვა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების პლაზმური კონცენტრაციების ცვლილებები, კონტროლირებულ კვლევებში არ იქნა ნახვეები, რომ ლამოტრიგინი გავლენას ახდენს კომბინირებულად მიღებული ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების პლაზმურ კონცენტრაციაზე. *in vitro* კვლევებიდან მიღებულმა მტკიცებულებებმა აჩვენა, რომ ლამოტრიგინი არ იწვევს სხვა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტების მოცილებას ცილების მიერთების ადგილებიდან.

- ურთიერთქმედებები, რომლებიც მოიცავენ სხვა ფსიქოაქტიურ საშუალებებს (*იხ. „დოზირება და მიღების წესი“*)

20 ჯანმრთელი პირის მიერ ექვსი დღის განმავლობაში 2გ უწყლო ლითიუმის გლუკონატის დღეში ორჯერ მიღებისას ლითიუმის ფარმაკოკინეტიკა არ შეიცვალა 100 მგ/დღეში *ლამიტალის* კომბინირებულად მიღების დროს.

12 სუბიექტში ბუპროპიონის მრავალჯერად პერორალურ დოზებს არ ჰქონდათ სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა *ლამიტალის* ერთჯერადი დოზის ფარმაკოკინეტიკაზე და მხოლოდ აღინიშნა ლამოტრიგინის გლუკორონიდის AUC-ს ოდნავი მომატება.

ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში 15 მგ ოლანზაპინმა დააქვეითა ლამოტრიგინის AUC და Cmax საშუალოდ 24%-ით და 20%-ით, შესაბამისად. 200 მგ ლამოტრიგინს არ მოუხდენია გავლენა ოლანზაპინის ფარმაკოკინეტიკაზე.

*ლამიტალის* მრავალჯერად პერორალურ მიღებას დღეში 400 მგ დოზის სახით არ მოუხდენია კლინიკურად მნიშვნელოვანი გავლენა 2 მგ რისპერიდონის ერთჯერადი დოზის ფარმაკოკინეტიკაზე, რომელსაც იღებდა 14 ჯანმრთელი მოზრდილი მოხალისე. 2 მგ რისპერიდონის ლამოტრიგინთან ერთად მიღებისას 14 მოხალისიდან 12-ში აღინიშნა ძილიანობა, როცა 20-დან 1 შემთხვევაში გამოვლინდა რისპერიდონის მარტო მიღებისას და არცერთი შემთხვევა არ გამოვლენილა *ლამიტალის* მარტო მიღებისას.

კვლევაში, სადაც ჩართული იყო 18 მოზრდილი პაციენტი ბიპოლარული I აშლილობით, რომლებიც იღებდნენ ლამოტრიგინს დადგენილი სქემით ( $\geq 100$  მგ/დღეში), არიპირაზოლის დოზები გაიზარდა დღეში 10 მგ-დან სამიზნე დოზამდე 30 მგ/დღეში 7 დღის განმავლობაში და გაგრძელდა ერთხელ დღეში მიღებით შემდგომი 7 დღის განმავლობაში. აღინიშნა ლამოტრიგინის AUC-ს და Cmax-ის დაახლოებით 10%-ით შემცირება.

*in vitro* ინჰიბირების ექსპერიმენტებმა აჩვენა, რომ ლამოტრიგინის პირველადი მეტაბოლიტის, 2-N-გლუკორონიდის, წარმოქმნაზე მინიმალური გავლენა ჰქონდათ კონიუბაციის გზით ამიტრიპტილინს, ბუპროპიონს, კლონაზეპამს, ფლუოქსეტინს, ჰალოპერიდოლს ან ლორაზეპამს. ადამიანის ღვიძლის მიკროსომიდან მიღებული ბუფურალოლის მეტაბოლიზმის მონაცემები მიუთითებს, რომ ლამოტრიგინი არ აქვეითებს პრეპარატის კლირენსს, რომლებიც გამოიყოფა ძირითადად CYP2D6-ით. *in vitro* ექსპერიმენტების შედეგები ასევე მიუთითებს, რომ ლამოტრიგინის კლირენსზე არ არის მოსალოდნელი გავლენა იქონიოს კლოზაპინმა, ფენელზინმა, რისპერიდონმა, სერტრალინმა ან ტრაზოდონმა.

- ურთიერთქმედებები, რომლებიც მოიცავენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს

ჰორმონული კონტრაცეპტივების ეფექტი ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკაზე მდებარეობითი სქესის 16 მოხალისეში ჩატარებულ კვლევაში, რომლებიც იღებდნენ 30 მიკროგრამ ეთინილესტრადიოლს/150 მიკროგრამ ლევონორგესტრელს, კომბინირებული ჩასახვის საწინააღმდეგო ტაბლეტის სახით, გამოიწვია ლამოტრიგინის პერორალური კლირენსის დაახლოებით ორჯერ გაზრდა, შედეგად დაქვეითდა ლამოტრიგინის AUC და Cmax საშუალოდ 52%-ით და 39%-ით, შესაბამისად. შრატში ლამოტრიგინის

კონცენტრაციები თანდათანობით იზრებოდა არააქტიური მედიკამენტის კვირაში (ე.წ. “აბისგან თავისუფალ” კვირაში), დოზის მიღებამდე არააქტიური მედიკამენტის კვირის ბოლოს კონცენტრაცია საშუალოდ ორჯერ უფრო მეტი იყო, ვიდრე ერთდროული თერაპიის დროს - იხ. „დოზირება და მიღების წესი” - ლამიძტალის დოზირების ზოგადი ინსტრუქციები პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფში (დოზირების ინსტრუქცია ქალებისათვის, რომლებიც იღებენ ჰორმონულ კონტრაცეპტივებს) და გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები - ჰორმონული კონტრაცეპტივები.

### **ლამოტრიგინის ეფექტი ჰორმონული კონტრაცეპტივების ფარმაკოკინეტიკაზე**

კვლევაში, სადაც მდებრობითი სქესის 16 მოხალისე მონაწილეობდა, 300 მგ ლამოტრიგინის წონასწორული მდგომარეობის დოზას არ ჰქონდა გავლენა პერორალური ჩასახვის საწინააღმდეგო კომბინირებული ტაბლეტის ეთინილესტრადიოლის კომპონენტის ფარმაკოკინეტიკაზე. აღინიშნა ლევონორგესტრელის პერორალური კლირენსის ზომიერი მომატება, შედეგად დაქვეითდა ლევონორგესტრელის AUC და Cmax საშუალოდ 19%-ით და 12%-ით, შესაბამისად. კვლევის დროს შრატში FSH-ის, LH-ის და ესტრადიოლის გამოვლენილი მაჩვენებლები მიუთითებდა საკვერცხეების ჰორმონული აქტივობის დათრგუნვის შემცირებაზე ზოგიერთ ქალში, თუმცა შრატში პროგესტერონის დონე მიუთითებდა, რომ 16 პირში არ აღინიშნა ოვულაციის ჰორმონული მტკიცებულება. ლევონორგესტრელის კლირენსის ზომიერი მომატების გავლენა და შრატში FSH-ის, LH-ის ცვლილება საკვერცხის ოვულატორულ აქტივობაზე უცნობია (იხ. „გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები”). არ არის გამოკვლეული ლამოტრიგინის 300 მგ/დღეში განსხვავებული დოზის ეფექტები და კვლევები ქალის ჰორმონულ სხვა პრეპარატებზე არ არის ჩატარებული.

- **ურთიერთქმედებები, რომლებიც მოიცავს სხვა მედიკამენტებს**

კვლევაში, სადაც მონაწილეობდა მამრობითი სქესის 10 მოხალისე, რიფამპინიმა გაზარდა ლამოტრიგინის კლირენსი და შეამცირა ლამოტრიგინის ნახევარდაშლის პერიოდი გლუკორონიდაციაზე პასუხისმგებელი ღვიძლის ფერმენტების ინდუქციის გზით. პაციენტებში, რომლებიც ლამოტრიგინთან ერთად კომბინირებულად იღებენ რიფამპინს, გამოყენებულ უნდა იქნას ლამოტრიგინისა და გლუკორონიდაციის ინდუქტორების კომბინირებულად მიღების დროს რეკომენდებული სქემა (იხ. „დოზირება და მიღების წესი”).

ჯანმრთელ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, ლოპინავირმა/რიტონავირმა დაახლოებით გაანახევრა ლამოტრიგინის პლაზმური კონცენტრაციის დონე, სავარაუდოდ გლუკორონიდაციის ინდუქციის გზით. პაციენტებში, რომლებსაც უტარდებოდათ ლოპინავირი/რიტონავირის კომბინირებული მკურნალობა, უნდა იქნას გამოყენებული ლამოტრიგინისა და გლუკორონიდაციის ინდუქტორების კომბინირებულად მიღების რეკომენდებული სქემა (იხ. „დოზირება და მიღების წესი”).

ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში, ატანავირმა/რიტონავირმა (300 მგ/100 მგ) დააქვეითა ლამოტრიგინის (ერთჯერადი დოზა 100 მგ) პლაზმის AUC და Cmax საშუალოდ 32%-ით და 6%-ით, შესაბამისად (იხ. „დოზირება და მიღების წესი” - ლამიძტალის დოზირების ზოგადი ინსტრუქციები პაციენტების განსაკუთრებულ ჯგუფში).

ჯანმრთელ მოზრდილ მოხალისეებში ჩატარებულ კვლევაში 1 გ პარაცეტამოლმა (ოთხჯერ დღეში) დააქვეითა ლამოტრიგინის პლაზმური AUC და C<sub>min</sub> საშუალოდ 20% და 25-ით, შესაბამისად.

ლამოტრიგინის ეფექტის შეფასებამ *in vitro* ოპტ 2-ზე აჩვენა, რომ ლამოტრიგინი და არა მეტაბოლიტი - N(2)-გლუკორონიდი, არის ოპტ 2-ის ინჰიბიტორი პოტენციურად კლინიკურად მნიშვნელოვანი კონცენტრაციების პირობებში. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ ლამოტრიგინი არის ოპტ 2-ის ინჰიბიტორი, IC<sub>50</sub> სიდიდით 53.8 მიკრომოლი (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*).

• **ურთიერთქმედებები, რომლებიც მოიცავს ლაბორატორიულ ანალიზებს**

აღწერილ იქნა, რომ ლამიძტალნი ხელს უშლის ანალიზებს, რომლებიც გამოიყენება შარდში ზოგიერთი პრეპარატის სწრაფი სკრინინგისას, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ცრუ დადებითი შედეგი, განსაკუთრებით ფენილციკლიდინის (PCP) შემთხვევაში. დადებითი შედეგის დასადასტურებლად გამოყენებული უნდა იქნას უფრო სპეციფიკური ალტერნატიული ქიმიური მეთოდი.

**ფეხმძიმობა და ლაქტაცია**

**ფერტილობა**

ცხოველებზე რეპროდუქციულ კვლევებში ლამოტრიგინის მიღებას არ მოუხდენია გავლენა ფერტილობაზე

არ არსებობს გამოცდილება ადამიანის ფერტილობაზე *ლამიძტალნი* ზემოქმედების შესახებ.

**ფეხმძიმობა**

ფეხმძიმობის სხვადასხვა პროსპექტული რეესტრიდან მიღებულმა პოსტმარკეტინგულმა მონაცემებმა აჩვენა, რომ 8,700 ქალი იღებდა *ლამიძტალნი* მონოთერაპიის სახით ფეხმძიმობის პირველ ტრიმესტრში. საერთო ჯამში, ეს მონაცემები არ მიუთითებენ თანდაყოლილი დიდი მანკების განვითარების რისკის მნიშვნელოვან მომატებაზე. თუმცა, რეესტრიდან მიღებული შეზღუდული რაოდენობის მონაცემების მიხედვით, გაიზარდა პირის ღრუს იზოლირებული დეფექტების რისკი, საკონტროლო კვლევის დასრულებულმა შემთხვევამ არ აჩვენა პირის ღრუს დეფექტის გაზრდილი რისკი თანდაყოლილ დიდ დეფექტებთან შედარებით, რომლებიც განვითარდა ლამოტრიგინის ზემოქმედების შემდეგ (*იხ. არაკლინიკური ინფორმაცია*).

*ლამიძტალნი* გამოყენების მონაცემები პოლითერაპიული კომბინაციის დროს არასაკმარისია იმის შესაფასებლად, ვლინდება თუ არა სხვა საშუალებებთან დაკავშირებული თანდაყოლილი დეფექტების რისკი *ლამიძტალნი* კომბინირებული მიღებისას.

სხვა მედიკამენტების მსგავსად, *ლამიძტალნი* ფეხმძიმობის დროს გამოყენებულ უნდა იქნას მხოლოდ მაშინ, თუ მოსალოდნელი სარგებელი აჭარბებს პოტენციურ რისკებს.

ფეხმძიმობის დროს მომხდარმა ფიზიოლოგიურმა ცვლილებებმა შეიძლება გავლენა იქონიონ ლამოტრიგინის დონეებზე და/ან თერაპიულ ეფექტზე. აღწერილ იქნა

ლამოტრიგინის დონის დაქვეითება ფეხმძიმობის დროს. *ლამოტალის* თერაპიის დროს საჭიროა უზრუნველყოფილი იქნას ფეხმძიმე ქალების შესაბამისი კლინიკური მართვა.

### ლაქტაცია

მოსხენებული იქნა, რომ ლამოტრიგინი აღწევს დედის რძეში მაღალი ცვალებადი კონცენტრაციებით, რის შედეგადაც ახალშობილებში ლამოტრიგინის საერთო დონე აღწევს დედის კონცენტრაციის დაახლოებით 50%-ს. ამიტომ, ზოგიერთ ახალშობილში ძუძუთი კვების დროს ლამოტრიგინის შრატის კონცენტრაციამ შეიძლება მიაღწიოს ისეთ დონეს, რომ განვითარდეს ფარმაკოლოგიური ეფექტი.

ძუძუთი კვების პოტენციური სარგებელი უნდა აჭარბებდეს გვერდითი მოვლენების პოტენციურ რისკს, რომელიც შეიძლება განვითარდეს ახალშობილებში.

### ავტომობილისა და სხვა მექანიზმების მართვის უნარზე გავლენა

მოსახლისეებში ჩატარებულმა ორმა კვლევამ აჩვენა, რომ *ლამოტალის* ეფექტი ზუსტ მხედველობით მოტორულ კოორდინაციაზე, თვალების მოძრაობაზე, სხეულის რხევაზე და სუბიექტურ სედაციურ ეფექტზე, არ განსხვავდება პლაცებოსგან. *ლამოტალზე* ჩატარებულ კლინიკურ კვლევებში მოსხენებული იქნა ნევროლოგიური ხასიათის გვერდითი მოვლენები, როგორცაა თავბრუსხვევა და დიპლოპია. ამიტომ, პაციენტებმა ავტომობილის ან სხვა მექანიზმების მართვის დაწყებამდე უნდა იცოდნენ, თუ რა გავლენას ახდენს *ლამოტალის* თერაპია მათზე.

### ეპილეფსია

ყველა ანტიეპილეფსიური მედიკამენტის მიმართ რეაგირება ინდივიდუალურია, ამიტომ პაციენტებმა უნდა გაიარონ ექიმთან კონსულტაცია ავტომობილის მართვასა და ეპილეფსიასთან დაკავშირებული კონკრეტული საკითხების შესახებ.

### გვერდითი რეაქციები

გვერდითი რეაქციები, რომლებიც გამოვლინდა ეპილეფსიაზე ან ბიპოლარულ აშლილობაზე ჩატარებული კლინიკური კვლევების მონაცემებით, დაყოფილია შესაბამის პარაგრაფებში ჩვენებების მიხედვით. დამატებითი გვერდითი მოვლენები იდენტიფიცირდა პოსტმარკეტინგული დაკვირვების შედეგად ორივე ჩვენების დროს და მოცემულია პოსტმარკეტინგულ პარაგრაფში. სამივე პარაგრაფი უნდა იქნას განხილული, როცა ხდება *ლამოტალის* საერთო უსაფრთხოების შეფასება.

არასასურველი გვერდითი მოვლენები კლასიფიცირებულია შემდეგი შეთანხმების მიხედვით: ძალიან ხშირი ( $\geq 1/10$ ); ხშირი ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ); არახშირი ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ); იშვიათი ( $\geq 1/10.000 - < 1/1000$ ); ძალიან იშვიათი ( $< 1/10.000$ ).

### ეპილეფსია

ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციები გამოვლინდა ეპილეფსიის კლინიკური კვლევების დროს და განხილულ უნდა იქნას ბიპოლარული აშლილობის კვლევების დროს და პოსტმარკეტინგულ პერიოდში გამოვლენილ გვერდით რეაქციებთან ერთად *ლამოტალის* საერთო უსაფრთხოების შესაფასებლად.

### კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები

**ძალიან ხშირი:** გამონაყარი კანზე

**იშვიათი:** სტივენს-ჯონსონის სინდრომი

**ძალიან იშვიათი:** ტოქსიკური ეპიდემიური ნეკროლიზი

მოზრდილებში ჩატარებულ ორმაგ-ბრმა, დამატებით კლინიკურ კვლევებში კანზე გამონაყარი განვითარდა 10%-მდე პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ *ლამიტაალს* და 5% პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს. კანზე გამონაყარმა *ლამიტაალით* მკურნალობის შეწყვეტა გამოიწვია 2% პაციენტებში. გამონაყარი, ჩვეულებრივ იყო მაკულოპაპულოზური, ზოგადად ვითარდებოდა მკურნალობის პირველი რვა კვირის განმავლობაში და ქრებოდა *ლამიტაალის* მოხსნის შემდეგ (იხ. *„გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები“*).

იშვიათად აღინიშნა მძიმე სიცოცხლისათვის პოტენციურად სახიფათო კანის რეაქციები, მათ შორის სტივენს-ჯონსონის სინდრომი და ტოქსიკური ეპიდემიური ნეკროლიზი (ლაიელის სინდრომი). თუმცა უმრავლესობა გამოჯანმრთელდა წამლის მოხსნის შემდეგ, ზოგიერთ პაციენტში განვითარდა შეუქცევადი ნაწიბურები და იყო იშვიათი შემთხვევები, რომლებიც დაკავშირებული იყო სიკვდილთან (იხ. *„გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები“*).

გამონაყარის განვითარების საერთო რისკი მჭიდროდ დაკავშირებული იყო:

- *ლამიტაალის* მაღალ საწყის დოზებთან და დოზების რეკომენდებულზე მეტად გადაჭარბებასთან *ლამიტაალით* თერაპიის დროს (იხ. *„გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები“*);
- ვალპროატის თანმხლებ მიღებასთან (იხ. *„გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები“*).

გამონაყარი ასევე შეიძლება იყოს ეოზინოფილითა და სისტემური სიმპტომებით მიმდინარე წამლისმიერი რეაქციის (DRESS) ნაწილი, რომელიც ასევე, ცნობილია როგორც ჰიპერმგრძობელობითი სინდრომი. ეს მდგომარეობა დაკავშირებულია სისტემური სიმპტომების ცვალებადობასთან (იხ. *„იმუნური სისტემის დარღვევები\*\*“*).

**სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** ჰემატოლოგიური პათოლოგიები (მათ შორის, ნეიტროპენია, ლეიკოპენია, ანემია, თრომბოციტოპენია, პანციტოპენია, აპლაზიური ანემია, აგრანულოციტოზი), ლიმფადენოპათია

ჰემატოლოგიური დარღვევები და ლიმფადენოპათია შეიძლება დაკავშირებული იყოს ან არ იყოს DRESS/ჰიპერმგრძობელობით სინდრომთან (იხ. *„გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები და იმუნური სისტემის დარღვევები\*\*“*).

**იმუნური სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** DRESS/ჰიპერმგრძობელობითი სინდრომი\*\*, მოიცავს ისეთ სიმპტომებს, როგორცაა ცხელება, ლიმფადენოპათია, სახის შეშუპება, სისხლის, ღვიძლისა და თირკმლის დარღვევები.

\*\*გამონაყარი, ასევე, აღინიშნა როგორც სინდრომის ნაწილი, რომელიც შეიძლება იცვლებოდეს კლინიკური სიმძიმის მიხედვით და შეიძლება გამოიწვიოს დისემინირებული სისხლძარღვშიდა კოაგულოპათია (ფსკ) და პოლიორგანული უკმარისობა. მნიშვნელოვანია აღინიშნოს, რომ ჰიპერმგრძობელობის ადრეული გამოვლინება (მაგ.: ცხელება, ლიმფადენოპათია) შეიძლება აღინიშნოს გამონაყარის

გარეშე, ასეთი სიმპტომებისა და ნიშნების არსებობისას, პაციენტის მდგომარეობა უნდა შეფასდეს დაუყოვნებლივ და *ლამიტალის* უნდა მოიხსნას, თუ ამ რეაქციის ეტიოლოგია არ არის დადგენილი.

#### ფსიქიკური დარღვევები:

**ხშირი:** აგრესია, გაღიზიანება

**ძალიან იშვიათი:** ტიკები, ჰალუცინაციები, ცნობიერების დაბინდვა

#### ნერვული სისტემის დარღვევები

**ძალიან ხშირი:** თავის ტკივილი

**ხშირი:** ძილიანობა, უძილობა, თავბრუსხვევა, ტრემორი

**არახშირი:** ატაქსია

**იშვიათი:** ნისტაგმი

#### თვალის დარღვევები

**არახშირი:** დიპლოპია, მხედველობის დაბინდვა

#### გასტრინტესტინური დარღვევები

**ხშირი:** გულისრევა, ღებინება, ფაღარათი

#### ჰეპატობილიარული დარღვევები

**ძალიან ხშირი:** ღვიძლის ფუნქციის მაჩვენებლების მომატება, ღვიძლის დისფუნქცია, ღვიძლის უკმარისობა

ღვიძლის დისფუნქცია ჩვეულებრივ ვლინდება ჰიპერმგრობელობით რეაქციებთან ერთად, მაგრამ იზოლირებულ შემთხვევებში აღინიშნა აშკარა ჰიპერმგრობელობითი ნიშნების გარეშე.

#### ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები

**ძალიან იშვიათი:** წითელი მგლურას მსგავსი რეაქციები

#### ზოგადი დარღვევები და მიღების ადგილის მდგომარეობები

**ხშირი:** დაღლილობა

#### ბიპოლარული აშლილობა

ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი რეაქციები იდენტიფიცირდა ბიპოლარული აშლილობის კლინიკურ კვლევებში და განხილულ უნდა იქნას ეპილეფსიის კლინიკურ კვლევებსა და პოსტმარკეტინგულ პერიოდში გამოვლენილ გვერდით რეაქციებთან ერთად, *ლამიტალის* საერთო უსაფრთხოების შესაფასებლად.

#### კანისა და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები

**ძალიან ხშირი:** გამონაყარი კანზე

**იშვიათი:** სტივენს-ჯონსონის სინდრომი

ბიპოლარული აშლილობის ყველა კვლევაში (კონტროლირებული და არაკონტროლირებული), როცა ხდებოდა *ლამიტალის* მიღება, კანზე გამონაყარი განვითარდა 12% პაციენტში. კონტროლირებად კლინიკურ კვლევებში ბიპოლარული

აშლილობის მქონე პაციენტებში კანზე გამონაყარი განვითარდა 8%-ში, რომლებიც იღებდნენ *ლამიტალს* და 6%-ში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს.

**ნერვული სისტემის დარღვევები**

**ძალიან ხშირი:** თავის ტკივილი

**ხშირი:** აგზნება, ძილიანობა, თავბრუსხვევა

**ჩონჩხ-კუნთოვანი და შემაერთებელი ქსოვილის დარღვევები**

**ხშირი:** ართრალგია

**ზოგადი რეაქციები და მიღების ადგილის რეაქციები**

**ხშირი:** ტკივილი, წელის ტკივილი

**პოსტმარკეტინგული:**

ქვემოთ ჩამოთვლილი გვერდითი მოვლენები იდენტიფიცირდა პოსტმარკეტინგული დაკვირვების დროს ორივე ჩვენების შემთხვევაში გამოყენებისას. ეს გვერდითი რეაქციები განხილულ უნდა იქნას ეპიდემიოლოგიისა და ბიოლოგიური აშლილობის დროს გამოვლენილ გვერდით რეაქციებთან ერთად *ლამიტალის* საერთო უსაფრთხოების შესაფასებლად.

**სისხლისა და ლიმფური სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** ჰემაფაგოციტური ლიმფოპისტიოციტოზი (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

**იმუნური სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** ჰიპოგამაგლობულინემია

**კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დარღვევები**

**იშვიათი:** ალოპეცია

**ფსიქიკური დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** ღამის კოშმარები

**ნერვული სისტემის დარღვევები**

**ძალიან ხშირი:** სომნოლენცია, ატაქსია, თავის ტკივილი, თავბრუსხვევა

**ხშირი:** ნისტაგმი, ტრემორი, უძილობა

**იშვიათი:** ასეპტიკური მენინგიტი (*იხ. გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები*)

**ძალიან იშვიათი:** აგზნება, წონასწორობის დარღვევა, მოძრაობის დარღვევა, პარკინსონის დაავადების გაუარესება, ექსტრაპირამიდული ეფექტები, ქორეოათეტოზი

აღინიშნა პარკინსონის სიმპტომების გაუარესების შემთხვევები პაციენტებში *ლამიტალის* მიღების დროს, რომლებსაც მანამდე აღენიშნებოდათ პარკინსონის დაავადება და ექსტრაპირამიდული ეფექტების იზოლირებული შემთხვევები და ქორეოათეტოზი პაციენტებში, რომლებსაც მანამდე არ აღენიშნებოდათ ეს დაავადება.

**თვალის დარღვევები**

**ძალიან ხშირი:** დიპლოპია, მხედველობის დაბინდვა

**იშვიათი:** კონიუნქტივიტი

**გასტროინტესტინური დარღვევები**

**ძალიან ხშირი:** გულისრევა, ღებინება,  
**ხშირი:**ფაღარათი

**თირკმლისა და საშარდე სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** ტუბულოინტერსტიციული ნეფრიტი\*  
\*შეიძლება აღინიშნოს უვეიტთან ასოციაციაში.

**მხოლოდ ეპილეფსია**

**ნერვული სისტემის დარღვევები**

**ძალიან იშვიათი:** გულყრების სიხშირის გაზრდა

**ღოზის გადაჭარბება**

აღინიშნა ღოზის მწვავე გადაჭარბების შემთხვევები მაქსიმალურ თერაპიულ დოზაზე 10-20-ჯერ მეტის მიღებისას, სიკვდილის შემთხვევების ჩათვლით. ღოზის გადაჭარბებამ გამოიწვია შემდეგი სიმპტომები: ნისტაგმი, ატაქსია, ცნობიერების დაბინდვა, grand mal გულყრა და კომა. QRS ინტერვალის გაფართოება (პარკუჭშიდა გამტარებლობის დაყოვნება) ასევე აღინიშნა ღოზის გადაჭარბების დროს.

ღოზის გადაჭარბების შემთხვევაში პაციენტმა უნდა მოთავსდეს ჰოსპიტალში და უნდა ჩაუტარდეს შესაბამისი თერაპია, კლინიკური სიმპტომების მიხედვით ან ტოქსიკოლოგიის ეროვნული ცენტრის მიერ მოწოდებული რეკომენდაციების მიხედვით, შესაძლებლობის შემთხვევაში.

**ფარმაკოლოგიური თვისებები**

**ფარმაკოდინამიკა**

*ATC კოდი:* N 03 AX 09

**მოქმედების მექანიზმი**

ფარმაკოლოგიური კვლევების შედეგები მიუთითებენ, რომ ლამოტრიგინი არის პოტენციალდამოკიდებული ნატრიუმის არხების გამოყენებაზე დამოკიდებული ბლოკატორი. ის იწვევს გამოყენებაზე და პოტენციალზე დამოკიდებული დაყოვნებული განმეორებითი იმპულსის ბლოკირებას კულტივირებულ ნეირონებში და აინჰიბირებს გლუტამატის (ამინომჟავა, რომელიც გადაამწყვეტ როლს თამაშობს ეპილეფსიური გულყრის წარმოქმნაში) პათოლოგიურ გამოთავისუფლებას, ასევე, აინჰიბირებს მოქმედების პოტენციალის გლუტამატით გამოწვეულ „აფეთქებებს“.

**ფარმაკოდინამიკური ეფექტები**

*in vitro* კვლევებმა აჩვენა, რომ ლამოტრიგინი ავლენს IB კლასის ანტიარითმიულ აქტივობას თერაპიულად მნიშვნელოვან კონცენტრაციებზე. ის აინჰიბირებს ადამიანის გულის ნატრიუმის არხებს კინეტიკის სწრაფი დაწყებითა და დასრულებით და ძლიერი პოტენციალდამოკიდებულებით, IB კლასის ანტიარითმიული სხვა აგენტების მსგავსად. თერაპიულ დოზებზე ლამოტრიგინმა არ შეანელა პარკუჭოვანი გამტარებლობა (გააფართოვა QRS) ჯანმრთელ პირებში QT კვლევის განმავლობაში; თუმცა კლინიკურად

მნიშვნელოვანი გულის სტრუქტურული ან ფუნქციური დაავადების მქონე პაციენტებში ლამოტრიგინს პოტენციურად შეუძლია გამოიწვიოს პარკუჭოვანი გამტარებლობის შენელება (QRS-ის გაფართოება) და პროარითმია.

ტესტებში, რომლებიც გამოიყენება ცენტრალურ ნერვულ სისტემაზე წამლების ეფექტების შესაფასებლად, 240 მგ ლამოტრიგინის გამოყენება ჯანმრთელ მოხალისეებში არ განსხვავდებოდა პლაცებოს ეფექტისაგან, მაშინ როცა 1000 მგ ფენიტონი და 10 მგ დიაზეპამი მნიშვნელოვნად აზიანებდა ზუსტ ვიზუალურ-მოტორულ კოორდინაციას და თვალების მოძრაობას, ზრდიდა სხეულის რხევას და იწვევდა სუბიექტურ სედაციურ ეფექტებს.

სხვა კვლევაში, 600 მგ კარბამაზეპინის ერთჯერადი პერორალური დოზები მნიშვნელოვნად აზიანებდა ზუსტ ვიზუალურ-მოტორულ კოორდინაციას და თვალების მოძრაობას, ზრდიდა სხეულის რხევას და გულისცემის სიხშირეს, მაშინ როცა 150 მგ და 300 მგ დოზებით ლამოტრიგინის გამოყენება არ განსხვავდებოდა პლაცებოსაგან.

## ფარმაკოკინეტიკა

### აბსორბცია

ლამოტრიგინი სწრაფად და სრულად შეიწოვება ნაწლავებიდან მნიშვნელოვანი „პირველადი გასვლის“ ეფექტის გარეშე. პლაზმის კონცენტრაციის პიკი დგება დაახლოებით 2,5 საათში პრეპარატის პერორალურად მიღების შემდეგ. მაქსიმალური კონცენტრაციის დრო ოდნავ დაყოვნებულია საკვების მიღების შემდეგ, თუმცა შეწოვის მოცულობაზე გავლენას არ ახდენს. ფარმაკოკინეტიკა არის წრფივი 450 მგ-მდე უმაღლესი ერთჯერადი დოზის ტესტირებისას. აღინიშნა მნიშვნელოვანი ინტერინდივიდუალური ცვლილებები სტაბილური დოზის მაქსიმალურ კონცენტრაციაზე, მაგრამ ინდივიდუალურ კონცენტრაციებს შორის ცვლილება იშვიათი იყო.

### განაწილება

პლაზმის ცილებთან დაკავშირება შეადგენს დაახლოებით 55%-ს, მაგრამ ნაკლებად მოსალოდნელია, რომ პლაზმის ცილებიდან მოცილებამ გამოიწვიოს ტოქსიკურობა.

განაწილების მოცულობა არის 0.92 - 1.22 ლ/კგ.

### მეტაბოლიზმი

უღპ-გლუკორონილ ტრანსფერაზა არის ფერმენტი, რომელიც პასუხისმგებელია ლამოტრიგინის მეტაბოლიზმზე.

ლამოტრიგინი აინდუცირებს საკუთარ მეტაბოლიზმს ზომიერი ხარისხით, რომელიც დამოკიდებულია დოზაზე. თუმცა, არ არის მტკიცებულება, რომ ლამოტრიგინი გავლენას ახდენს სხვა აპს-ის ფარმაკოკინეტიკაზე და მონაცემები მიუთითებს, რომ არ არის მოსალოდნელი ურთიერთქმედება ლამოტრიგინსა და მედიკამენტებს შორის, რომელთა მეტაბოლიზმი ხდება ციტოქრომა P450 ფერმენტებით.

### გამოყოფა

საშუალო სტაციონალური მდგომარეობის კლირენსი ჯანმრთელ მოზრდილებში შეადგენს  $39 \pm 14$  მლ/წთ-ს. ლამოტრიგინის კლირენსი უპირატესად არის მეტაბოლური

გლუკორონიდ-კონიუგირებული ნივთიერების შემდგომი გამოყოფა შარდში. 10%-ზე ნაკლები უცვლელი სახით გამოიყოფა შარდში. მხოლოდ პრეპარატთან დაკავშირებული ნივთიერების, დაახლოებით, 2% გამოიყოფა განავალთან ერთად. კლირენსი და ნახევარდაშლის პერიოდი არ არის დამოკიდებული დოზაზე. გამოყოფის საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი ჯანმრთელ მოზრდილებში არის 24-35 საათი. კვლევაში, სადაც მონაწილეობდნენ პირები ჟილბერის სინდრომით, საშუალო თეორიული კლირენსი დაქვეითდა 32%-ით, საკონტროლო ნორმალურ ჯგუფთან შედარებით, მაგრამ სიდიდე ზოგადი პოპულაციის ინტერვალის ფარგლებშია.

ლამოტრიგინის ნახევარდაშლის პერიოდზე დიდ გავლენას ახდენს ერთდროულად მიღებული მედიკამენტები. საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი ქვეითდება დაახლოებით 14 საათით გლუკორონიდაციის ინდუქტორი მედიკამენტების მიღებისას, როგორცაა მაგ.: კარბამაზეპინი და ფენიტონი და იზრდება, დაახლოებით, საშუალოდ 70 საათით მხოლოდ ვალპროატთან ერთად მიღებისას (*იხ. „დოზირება და მიღების წესი და ურთიერთქმედებები“*).

## პაციენტების განსაკუთრებული ჯგუფები

### • ბავშვები

სხეულის წონის მიხედვით კორექტირებული კლირენსი უფრო მაღალია ბავშვებში მოზრდილებთან შედარებით და ყველაზე მაღალი მაჩვენებელი აღინიშნება ხუთი წლის ქვემოთ ასაკის ბავშვებში. ლამოტრიგინის ნახევარდაშლის პერიოდი ზოგადად უფრო ხანმოკლეა ბავშვებში, მოზრდილებთან შედარებით და მისი საშუალო სიდიდე შეადგენს 7 საათს, როცა მისი მიღება ხდება ფერმენტების ინდუქტორ მედიკამენტებთან ერთად, როგორცაა კარბამაზეპინი და ფენიტონი, და იზრდება საშუალო მაჩვენებელამდე, 45-50 საათი, მხოლოდ ვალპროატთან ერთად კომბინირებული მიღებისას (*იხ. „დოზირება და მიღების წესი“*).

### • ხანდაზმულები

პოპულაციის ფარმაკოკინეტიკის ანალიზის შედეგები, რომლებიც მოიცავდა ეპილეფსიის მქონე ახალგაზრდებსა და ხანდაზმულებს, რომლებიც ჩართულნი იყვნენ ერთსა და იმავე კვლევაში, მიუთითებდა, რომ ლამოტრიგინის კლირენსი არ შეიცვალა კლინიკურად მნიშვნელოვანი მაჩვენებლით. ერთჯერადი დოზის შემდეგ თეორიული კლირენსი 20 წლის ასაკის პაციენტებში არსებული 35 მლ/წთ-დან დაქვეითდა 12%-ით, 31 მლ/წთ-მდე, 70 წლის ასაკის პაციენტებში. მკურნალობიდან 48 კვირის შემდეგ დაქვეითება შეადგენდა 10%-ს ახალგაზრდა და ხანდაზმული ჯგუფებისათვის და იყო: 41 მლ/წთ-დან 37 მლ/წთ-მდე. გარდა ამისა, ლამოტრიგინის ფარმაკოკინეტიკა შესწავლილ იქნა 12 ჯანმრთელ ხანდაზმულ პირში 150 მგ ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ. საშუალო კლირენსი ხანდაზმულებში (0,39 მლ/წთ/კგ) იყო კლირენსის საშუალო მაჩვენებლის ფარგლებში (0,31 მლ/წთ/კგ - 0,65 მლ/წთ/კგ), რომელიც მიღებული იქნა 9 კვლევიდან, არახანდაზმული მოზრდილების მიერ 30 მგ-დან 450 მგ-მდე ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ.

### • თირკმლის დაზიანების მქონე პაციენტები

თირკმლის ქრონიკული უკმარისობის მქონე 12 მოხალისემ და სხვა 6 პირმა, რომლებიც იმყოფებოდნენ ჰემოდიალიზზე, მიიღეს ერთჯერადი დოზა 100 მგ ლამოტრიგინის სახით, საშუალო CL/F იყო 0,42 მლ/წთ/კგ (თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა), 0,33 მლ/წთ/კგ

(ჰემოდიალიზის სეანსებს შორის პერიოდი) და 1.57 მლ/წთ/კგ (ჰემოდიალიზის დროს), 0,58 მლ/წთ/კგ შედარებით, რომელიც აღინიშნა ჯანმრთელ მოხალისეებში. პლაზმაში საშუალო ნახევარდაშლის პერიოდი იყო 42,9 საათი (თირკმლის ქრონიკული უკმარისობა), 57,4 საათი (ჰემოდიალიზის სეანსებს შორის პერიოდი) და 13.0 საათი (ჰემოდიალიზის დროს), 26,2 საათთან შედარებით, რომელიც აღინიშნა ჯანმრთელ მოხალისეებში. საშუალოდ, ორგანიზმში არსებული ლამოტრიგინის რაოდენობის დაახლოებით 20% (ინტერვალი = 5,6 - 35,1) გამოიყოფა 4 საათის განმავლობაში ჰემოდიალიზის სეანსის დროს. პაციენტების ამ პოპულაციისთვის, *ლამოტრიგინის* საწყისი დოზა დამოკიდებული უნდა იყოს პაციენტის ან-ის სქემაზე; დაქვეითებული შემანარჩუნებელი დოზა შეიძლება ეფექტური იყოს თირკმლის ფუნქციის მნიშვნელოვანი დაზიანების მქონე პაციენტებში.

- **ღვიძლის დაზიანების მქონე პაციენტები**

ფარმაკოკინეტიკური კვლევა ერთჯერადი დოზით ჩატარდა 24 პირში, რომლებსაც ჰქონდათ ღვიძლის სხვადასხვა ხარისხის დაზიანება და 12 ჯანმრთელ პირში, საკონტროლო ჯგუფის სახით. ლამოტრიგინის თეორიული საშუალო კლირენსი იყო 0,31, 0,24 ან 0,10 მლ/წთ/კგ პაციენტებში ღვიძლის დაზიანების A, B ან C ხარისხით (ჩაილდ-პიუს კლასიფიკაცია), შესაბამისად, 0,34 მლ/წთ/კგ-სთან შედარებით, რომელიც აღინიშნა ჯანმრთელ პირებში. საწყისი, მომატებული და შემანარჩუნებელი დოზები უნდა დაქვეითდეს დაახლოებით 50%-ით ღვიძლის ზომიერი (ჩაილდ-პიუს B ხარისხი) დაზიანების დროს და 75%-ით ღვიძლის მძიმე (ჩაილდ-პიუს C ხარისხი) დაზიანების დროს. დოზის მომატება და შენარჩუნება უნდა მოხდეს კლინიკური პასუხის მიხედვით.

### კლინიკური კვლევები

#### დამატებითი თერაპიის კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება პარციალური გულყრების მქონე 1 თვიდან 24 თვემდე ასაკის პაციენტებში

დამატებითი თერაპიის კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება პარციალური გულყრების მქონე 1 თვიდან 24 თვემდე ასაკის პაციენტებში შეფასებულ იქნა მულტიცენტრული, ორმაგად ბრმა, პლაცებოთი კონტროლირებული დამატებითი კვლევით (კვლევა LAM20006). ლამოტრიგინი დაემატა 1 ან 2 აპპ-ს ღია ეტიკეტის ფაზაში (n=177).

ლამოტრიგინის მიღება ხდებოდა ყოველ მეორე დღეს ან ერთხელ დღეში, თუ საჭირო იყო საწყისი მთლიანი დოზის ან 2 მგ-ზე ნაკლებით დოზის ტიტრაციის ეტაპი. შრატში დონეების გაზომვა ხდებოდა ტიტრაციის მე-2 კვირას და შემდგომი დოზა ქვეითდებოდა ან არ იზრდებოდა, თუ კონცენტრაცია აჭარბებდა 0,41 მკგ/მლ-ს - მოსალოდნელ კონცენტრაციას მოზრდილებში ამ დროისათვის. დოზის დაქვეითება 90%-მდე საჭირო იყო ზოგიერთ პაციენტში მე-2 კვირის ბოლოს, თუ გამოიყენებოდა ვალპროატი, როგორც აპპ, ლამოტრიგინი ემატებოდა მხოლოდ მაშინ, თუ ჩვილი ვალპროატს იღებდა 6 თვის განმავლობაში ღვიძლის ფუნქციის მაჩვენებლების ცვლილების გარეშე. ლამოტრიგინის ეფექტურობა და უსაფრთხოება პაციენტებში, რომლებიც იწონიან 6,7 კგ-ზე ნაკლებს და იღებენ ვალპროატს ან სხვა აპპ-ს (კარბამაზეპინის, ფენიტოინის, ფენობარბიტალის ან პრიმიდონისგან განსხვავებულ მედიკამენტებს) არ არის შეფასებული.

პაციენტები, რომლებშიც მიღწეულ იქნა პარციალური გულყრების სისშირის შემცირება 40%-ით ან მეტით (n=38), რანდომიზირებულნი იყვნენ, თანდათანობითი შეწყვეტის ან პლაცებოს (n=19), ან ლამოტრიგინის 8 კვირამდე მიღების გაგრძელების (n=19) ჯგუფებში. პირველადი ეფექტურობის მოსალოდნელი შედეგი დაფუძნებული იყო იმ პირების

თანაფარდობის სხვაობაზე, რომლებიც იღებდნენ ლამოტრიგინს ან პლაცებოს და რომლებიც აკმაყოფილებდნენ “გაქცევის” კრიტერიუმს. “გაქცევის” კრიტერიუმი საშუალებას იძლეოდა იმ პირების კვლევიდან მოხსნას, თუ მათი ეპილეფსიის მიმდინარეობაში აღინიშნებოდა კლინიკური გაუარესების რაიმე ნიშანი. პირველადი მოსალოდნელი შედეგის სტატისტიკური განსხვავება არ იქნა მიღწეული, თუმცა, მცირე რაოდენობით პაციენტებმა დააკმაყოფილეს “გაქცევის” კრიტერიუმი ლამოტრიგინის შემთხვევაში (58%) პლაცებოსთან შედარებით (84%) და დასჭირდათ უფრო მეტი დრო “გაქცევის” კრიტერიუმის მისაღწევად (42 დღე 22 დღესთან შედარებით).

გვერდითი ეფექტების სტატისტიკა მსგავსი იყო იმისა, რაც გამოვლინდა უფრო დიდი ასაკის ბავშვებში.

## ბიოლარული აშლილობის მქონე პაციენტებში დეპრესიული ეპიზოდების პრევენციის კლინიკური უსაფრთხოება

### მოზრდილები (18 წლის და ზემოთ ასაკის)

ორმა ბაზისურმა კვლევამ აჩვენა ეფექტურობა ბიოლარული I აშლილობის მქონე პაციენტებში დეპრესიული ეპიზოდების პრევენციის დროს.

კლინიკური კვლევა SCAB20003 იყო მულტიცენტრული, ორმაგი-ბრმა, ორმაგად იმიტაციური, პლაცებოთი და ლითიუმით კონტროლირებული, ხდებოდა რანდომიზებული ფიქსირებული დოზის შეფასება დეპრესიის და/ან მანიის ეპიზოდების განმეორებისა და რეციდივის ხანგრძლივი პრევენციისათვის ბიოლარული I აშლილობის მქონე პაციენტებში, რომელთაც უკანასკნელ პერიოდში ან ამჟამად გამოუვლინდათ დიდი დეპრესიის ეპიზოდები. პაციენტები, რომლებიც იტარებდნენ *ლამიტალის* სტაბილური დოზით მონოთერაპიას ან იღებდნენ *ლამიტალს* პლუს ფსიქოტროპული მედიკამენტები, შემთხვევითობის პრინციპით განაწილდნენ ხუთი სამკურნალო ჯგუფიდან ერთში: *ლამიტალი* (50, 200, 400 მგ/დღეში), ლითიუმი (შრატში დონე 0,8 - 1,1 მმოლ/ლ) ან პლაცებო მაქსიმუმ 76 კვირა (18 თვე). მკურნალობის სქემები შენარჩუნებული იქნა, სანამ არ გამოვლინდა განწყობის მკვეთრი ცვლილება (დეპრესია ან მანია) და საჭირო გახდა სხვა დამატებითი ფარმაკოთერაპიის ან ელექტროკონვულსიური თერაპიის (ეკთ) ჩატარება.

პირველადი საბოლოო შედეგი იყო „განწყობის ეპიზოდის ინტერვენციისათვის საჭირო დრო (TIME)“, როცა საჭირო ხდებოდა დამატებითი ფარმაკოთერაპიის ან ელექტროკონვულსიური თერაპიის (ეკთ) ჩატარება. ამ საბოლოო რეზულტატის ანალიზი მოხდა სამი მეთოდით იმ პაციენტებისგან მიღებული მონაცემების საფუძველზე, სანამ მოხდებოდა მათი კვლევიდან გასვლა დამატებით თერაპიულ ჩარევამდე. p სიდიდე იცვლებოდა 0,003-დან 0,029-მდე. დრო პირველ დეპრესიულ ეპიზოდამდე და დრო პირველ მანიაკალურ/ჰიპომანიაკალურ ან შერეულ ეპიზოდამდე, *ლამიტალის* მიმღებ ჯგუფში არ აჭარბებდა დროს პირველ დეპრესიულ ეპიზოდამდე პლაცებო პაციენტებში ( $p=0.047$ ) და მკურნალობის განსხვავება, დროის თვალსაზრისით მანიაკალურ/ჰიპომანიაკალურ ან შერეულ ეპიზოდამდე, არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი.

კლინიკური კვლევა SCAB2006 იყო მულტიცენტრული, ორმაგი-ბრმა, ორმაგად იმიტაციური, პლაცებოთი და ლითიუმით კონტროლირებული, რანდომიზებული, სადაც ხდებოდა *ლამიტალის* ცვალებადი დოზის შეფასება მანიის და/ან დეპრესიის

ეპიზოდების განმეორებისა და რეციდივის ხანგრძლივი პრევენციისათვის ბიპოლარული I აშლილობის მქონე პაციენტებში, რომელთაც უკანასკნელ პერიოდში ან ამჟამად გამოუვლინდათ მანიის ან ჰიპომანიის ეპიზოდები. პაციენტები, რომლებიც იტარებდნენ *ლამიტალის* სტაბილური დოზით მონოთერაპიას ან იღებენ *ლამიტალს* პლუს ფსიქოტროპული მედიკამენტები, შემთხვევითობის პრინციპით განაწილდნენ სამი სამკურნალო ჯგუფიდან ერთში: *ლამიტალი* (100 - 400 მგ/დღეში), ლითიუმი (შრატში დონე 0.8 - 1.1 მმოლ/ლ) ან პლაცებო მაქსიმუმ 76 კვირა (18 თვე). მკურნალობის სქემები შენარჩუნებული იქნა, სანამ არ გამოვლინდა განწყობის მკვეთრი ცვლილება (დეპრესია ან მანია) და საჭირო გახდა სხვა დამატებითი ფარმაცოთერაპიის ან ელექტროკონვულსიური თერაპიის (მკმ) ჩატარება.

პირველადი მოსალოდნელი შედეგი იყო „განწყობის ეპიზოდის ინტერვენციისათვის საჭირო დრო (TIME)“, როცა საჭირო ხდებოდა დამატებითი ფარმაცოთერაპიის ან ელექტროკონვულსიური თერაპიის (მკმ) ჩატარება. მოსალოდნელი შედეგის ანალიზი მოხდა სამი მეთოდით იმ პაციენტებისგან მიღებული მონაცემების საფუძველზე, სანამ მოხდებოდა მათი კვლევიდან გაყვანა დამატებით თერაპიულ ჩარევამდე. p სიდიდე იცვლებოდა 0,003-დან 0,023-მდე. დამატებით ანალიზებში დრო პირველ დეპრესიულ ეპიზოდამდე და დრო პირველ მანიაკალურ/ჰიპომანიაკალურ ან შერეულ ეპიზოდამდე, *ლამიტალის* მიმღებ ჯგუფში არ აჭარბებდა დროს პირველ დეპრესიულ ეპიზოდამდე შედარებით პლაცებოს პაციენტებთან ( $p=0.015$ ) და მკურნალობის განსხვავება, დროის თვალსაზრისით მანიაკალურ/ჰიპომანიაკალურ ან შერეულ ეპიზოდამდე, არ იყო სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი.

კლინიკურ კვლევებში *ლამიტალით* თერაპიის დროს დესტაბილიზაციისადმი, მანიისადმი ან ჰიპომანიისადმი განვითარების მიდრეკილება მნიშვნელოვნად არ განსხვავდებოდა პლაცებოსაგან.

### არაკლინიკური ინფორმაცია

ცხოველებში ჩატარებულმა ლამოტრიგინის რეპროდუქციული ტოქსიკოლოგიის კვლევებმა ისეთი დოზებით, რომელიც ნაკლები იყო ადამიანისთვის განკუთვნილ 400 მგ/დღე დოზაზე [სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით ( $\text{მგ}/\text{მ}^2$ ), გამოავლინა განვითარებაზე ტოქსიკურობა (გაზრდილი სიკვდილიანობა, სხეულის წონის დაქვეითება, სტრუქტურული ცვლილებების მომატება, ნეიროქცევიითი პათოლოგიები), მაგრამ არ გამოუვლენია ტერატოგენული ეფექტები. თუმცა, რადგან ლამოტრიგინი ღივიდროფოლატის რედუქტაზის სუსტი ინჰიბიტორია, არსებობს ადამიანის ნაყოფის თანხაყოლილი პათოლოგიის განვითარების თეორიული რისკი, როცა დედა მკურნალობს ფოლატის ინჰიბიტორით ფენიმიდობის დროს.

მუტაგენობის ტესტების ფართო სპექტრის შედეგები მიუთითებს, რომ ლამოტრიგინი არ ავლენს გენეტიკურ რისკს მამაკაცებში.

ვირთხებსა და თაგვებში ჩატარებულ ხანგრძლივ კვლევებში ლამოტრიგინს არ გამოუვლენია კანცეროგენობა.

### ფარმაცევტული ინფორმაცია

#### დამხმარე ნივთიერებები

**ტაბლეტები:**

ლაქტოზა  
მიკროკრისტალური ცელულოზა  
პოვიდონი  
ნატრიუმის სახამებლის გლიკოლატი  
რკინის ყვითელი ოქსიდი (E172)  
მაგნიუმის სტეარატი

**დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები:**

კალციუმის კარბონატი  
დაბალი ჩანაცვლების ჰიდროქსიპროპილცელულოზა  
ალუმინის მაგნიუმის სილიკატი  
ნატრიუმის სახამებლის გლიკოლატი  
პოვიდონი  
ნატრიუმის საქარინი  
შავი მოცხარის არომატი  
მაგნიუმის სტეარატი

**შენახვის ვადა**

შენახვის ვადა მითითებულია შეფუთვაზე

**გაცემის წესი:**

**ფარმაცევტული პროდუქტის ჯგუფი II, გაიცემა ფორმა №3 რეცეპტით**

**შენახვა**

შენახვის პირობები მოცემულია შეფუთვაზე.  
ინახება მშრალ ადგილას. დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები ინახება სინათლისაგან დაცულ ადგილას.

**კონტეინერის ფორმა და შეფუთვა**

**ტაბლეტები**

*ლამიქტალი* 25 მგ ხელმისაწვდომია პპმ/ალუმინის ფოლგის ბლისტერით ან ბავშვისთვის უსაფრთხო პპმ/ალუმინის ფოლგის ბლისტერით.

*ლამიქტალი* 50 მგ, 100 მგ და 200 მგ ხელმისაწვდომია პპმ/ალუმინის ფოლგის ბლისტერით ან ბავშვისთვის უსაფრთხო პპმ/ალუმინის ფოლგის/ქაღალდის ბლისტერით.

**დისპერგირებადი/საღეჭი ტაბლეტები**

*ლამიქტალი* 2 მგ ხელმისაწვდომია HDPE ბოთლებში ბავშვისთვის უსაფრთხო/გახსნის მაკონტროლებელი თავსახურით.

*ლამიქტალი* 5 მგ ხელმისაწვდომია პპმ/პპმ/ალუმინის ფოლგის ბლისტერით ან HDPE ბოთლებში ბავშვისთვის უსაფრთხო/გახსნის მაკონტროლებელი თავსახურით ან უწყვეტი ხრახნიანი თავსახურით.

ლამიტალ 25 მგ, 50 მგ, 100 მგ და 200 მგ ხელმისაწვდომია პპმ/პპმ/ალუმინის ფოლგის ბლისტერით ან ბავშვისთვის უსაფრთხო პპმ/პპმ/ალუმინის ფოლგის/ქადალდის ბლისტერით.

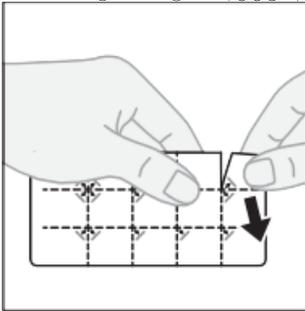
**შეუთავსებლობა**

არ არის აღწერილი.

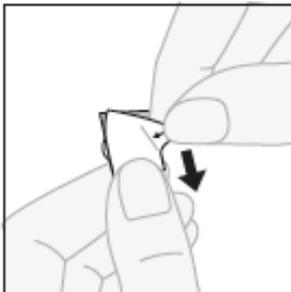
**გამოყენება და მოხმარება**

25 მგ, 50 მგ, 100 მგ და 200 მგ სადეჰიდრატაციული ტაბლეტები შეიძლება მიწოდებულ იყოს ბავშვისთვის უსაფრთხო გახსნის ფუნქციით.

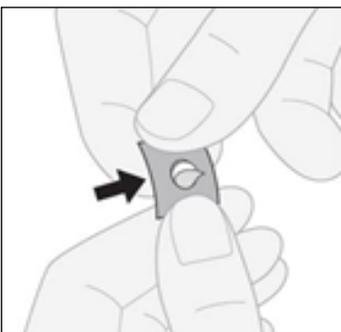
1. **ერთი ტაბლეტის გამოცალკევება:** საჭიროა მოხევა გასაჭრელი ხაზის გასწვრივ, რათა გამოცალკევდეს ერთი “ჯიბე” ბლისტერიდან.



2. **გარეთა ფირფიტის მოძრობა:** ფირფიტა, კუთხიდან დაწყებული, უნდა აიწიოს და ზემოდან უნდა მოძვრეს ჯიბეს.



3. **ტაბლეტის გამოდევნა:** საჭიროა ტაბლეტის ერთ ბოლოზე ფრთხილად მიწოლა ფოლგის ფირფიტის გარეთა მხრიდან.



ყველა შეფუთვის ფორმა არ არის ხელმისაწვდომი ყველა ქვეყანაში.

**ვერსიის ნომერი: GDS50/IPI28**

**გამოშვების თარიღი: 2022 წლის 10 ივნისი**

**წარმოებული და შეფუთულია:**

Delpharm Poznań Spółka Akcyjna

ul. Grunwaldzka 189

60 – 322 Poznań

Poland

დელფარმ პოზნან ს.ა.

189 გრუნვალდზკა ქ., 60-322 პოზნანი

პოლონეთი