سيزيت®

لاموترجين

الوصف:
سيزيت® (لاموترجين) هو حاصر لقنوات الصوديم يعتمد على الجهد. ينتج عن سيزيت® حصر يعتمد على الاستخدام والجهد مانعاً الإطلاق الباثولوجي ومثبطاً تكرار العصبونات المستشيرة (الأحماض الأمينية التي تلعب دوراً رئيسياً في توليد نوبات الصرع)، وكذلك تثبيط آثار انفعالات الغلوتامات من خلايا الجهد.

الخواص:
الامتصاص: يجري امتصاص أموترجين بشكل سريع وكامل في الأمعاء مع وجود حجم كبير من استقلاب المرور الأول.
التوزع: تحدث تركيزات ذروة البلازما بعد ثلاثة أرباع الساعة إلى ساعتين ونصف من تناول الدواء عن طريق الفم. كما يتأخر الوقت للوصول إلى الحد الأقصى من التركيزات بعد الطعام لكن ذلك لا يؤثر على مدى الامتصاص. الربط مع أجزاء البلازما يكون بنسبة ٥٥٪ ومن غير المحتمل أن يؤدي التشرّد الناجم عن بروتينات البلازما إلى التسمم. حجم التوزع هو ٩٢ ± ١٠٫٦ ل/كغم.
الاستقلاب والإطراح: حالة التصفية المتوسطة الثابتة تكون في البالغين الأصحاء ٣٩ ± ١٤ مل/دقيقة. كما أن عمليات تصفية الأموترجين هي في المقام الأول استقلابية مع إطراح لاحق من مواد البولة المترافقة مع غلوكورونيد بنسبة أقل من ١٠٪ تطرح دون تغيير في البول. وتطرح نسبة تساوي نحو ٢٪ فقط من الدواء مع البراز.
تعتمد التصفية والعمر النصفي على الجرعة. فالعمر النصفي المتوسط في البالغين الأصحاء يصل من ٢٤ إلى ٣٥ ساعة.

دواعي الاستعمال:
يوصف سيزيت® لمعالجة الصرع:
المعالجة الأحادية للمرضى البالغين والأطفال دون سن الثانية عشر:
– النوبات الجزئية البسيطة.
– النوبات الجزئية المعقدة.
– النوبات الارتجاجية المنشئة المعممة الثانوية.
– النوبات الارتجاجية المنشئة المعممة الأساسية.
لا يصح بالمعالجة الأحادية للمرضى الذين تقل أعمارهم عن اثني عشر سنة إلى أن تتوفر المعلومات الكافية الناتجة عن التجارب على هذه الفئة السكانية المستهدفة على وجه الخصوص.
يستعمل للمعالجة الإضافية للمرضى البالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن السنتين:
– النوبات الجزئية البسيطة.
– النوبات الجزئية المعقدة.
– النوبات الارتجاجية المنشئة المعممة الثانوية.
– النوبات الارتجاجية المنشئة المعممة الأساسية.
كما يوصف سيزيت® لعلاج النوبات المترافقة مع متلازمة لينوكس غاستو.

الجرعة وطريقة الاستعمال:
يمكن مضغ أقراص سيزيت® أو حلها في كمية صغيرة من الماء (على الأقل كمية تكفي لتغطية كامل القرص) أو ابتلاعها مع كمية قليلة من الماء.
لضمان الحفاظ على الجرعة الخطية يجب مراقبة وزن الطفل ومراجعة الجرعة المعطاة له كلما طرأت تغييرات على الوزن.
إذا كانت الجرعة المحسوبة من مستحضر سيزيت® (مثال: للاستعمال في علاج الأطفال والمرضى الذين يعانون من قصور الكبد) لا تعادل أقراص كاملة، يجب أن تكون الجرعة المقرر تناولها مساوية لأقل عدد من الأقراص الكاملة.

استئناف المعالجة:
يتعين على الأخصائي الذي يصف هذا الدواء أن يقيّم الحاجة إلى زيادة الجرعة الداعمة عند استئناف المعالجة للمرضى الذين توقفوا عن تناول الأموترجين لأي سبب من الأسباب لأن مخاطر الطفح الخطيرة مرتبطة بالجرعات الأولية العالية وتجاوز الجرعة الزائدة الموصى بها من الأموترجين. كلما كان الفاصل الزمني أكبر بين الجرعة السابقة والجرعة المستأنفة كلما توجب مراعاة زيادة الجرعة الداعمة أكثر.
عندما يزداد الفاصل الزمني منذ التوقف عن تناول الأموترجين إلى أكثر من خمسة أعمار نصفية؛ يجب أن يزاد الأموترجين في الجرعة الداعمة وفق الجدول الزمني المناسب كما لو كانت بداية العلاج.

الجرعة في المعالجات الاحادية:
– عند البالغين والأطفال دون سن الثانية عشر:
يجب أن تكون الجرعة الأولية من مستحضر سيزيت® في المعالجة الأحادية ٢٥ ملغم مرة في اليوم لمدة أسبوعين متبوعة بـ ٥٠ ملغم مرة في اليوم لمدة أسبوعين بعد ذلك يتبغي رفع الجرعة بحد أقصى بمعدل من ٥٠ ملغم – ١٠٠ ملغم كل أسبوع إلى أسبوعين إلى أن يتم تحقيق الاستجابة المثلى. الجرعة الداعمة المعتادة لتحقيق الاستجابة المثلى هي ١٠٠ – ٢٠٠ ملغ يومياً تعطى مرة يومياً أو على شكل جرعتين منفصلتين. وقد تطلب حالة بعض المرضى إعطاء ٥٠٠ ملغم يومياً من مستحضر سيزيت® لتحقيق الاستجابة المطلوبة.
لا ينبغي تجاوز الجرعة الأولية أو الجرعة اللاحقة من أجل الحد من مخاطر الطفح الجلدي.
– عند الأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين ٢ إلى ١٢ سنة:
لا توجد أدلة كافية متوفرة من الدراسات المناسبة التي أجريت على الأطفال والتي يمكن على أساسها إعطاء توصية بالجرعات لاستخدامات الدواء في المعالجة الأحادية لدى الأطفال الذين تقل أعمارهم عن ١٢ سنة.

الجرعة في المعالجة الإضافية:
– عند البالغين والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن ١٢ سنة:
لدى المرضى الذين يتناولون فالبروات مع/أو دون أي دواء آخر مضاد للصرع: ينبغي أن تكون جرعة سيزيت® الأولية ٢٥ ملغم مرة كل يومين لمدة أسبوعين متبوعة بـ ٢٥ ملغم مرة في اليوم لمدة أسبوعين بعد ذلك، يتعين زيادة الجرعة بحد أقصى من ٢٥–٥٠ ملغم كل أسبوع إلى أسبوعين حتى يتم تحقيق الاستجابة المثلى. الجرعة الداعمة المعتادة لتحقيق الاستجابة المثلى هي ١٠٠ – ٢٠٠ ملغم كل يوم تعطى مرة واحدة في اليوم أو على شكل جرعتين منفصلتين.
أما في المرضى الذين يتناولون إنزيمات تحتوي على مضادات صرع أخرى (باستثناء فالبروات): ينبغي أن تكون جرعة سيزيت® الأولية ٥٠ ملغم مرة واحدة في اليوم لمدة أسبوعين متبوعة بـ ١٠٠ ملغم في اليوم تعطى على شكل جرعتين منفصلتين لمدة أسبوعين. بعد ذلك، يتعين زيادة الجرعة بحد أقصى يصل إلى ١٠٠ ملغم كل أسبوع إلى أسبوعين إلى أن تتحقق الاستجابة المثلى. الجرعة الداعمة المعتادة لتحقيق الاستجابة المثلى هي ٢٠٠ – ٤٠٠ ملغم يومياً على شكل جرعتين منفصلتين. تطلب بعض الحالات المرضية ٧٠٠ ملغم يومياً من مستحضر سيزيت® لتحقيق الاستجابة المثلى في المرضى الذين يتناولون مضادات الصرع وبما أن تفاعل الحركية الدوائية مع أموترجين غير معروف في الوقت الحالي، فيجب اتباع أسلوب زيادة جرعة أموترجين حسب الموصى به بالتزامن مع تناول فالبروات. وبعد ذلك يجب زيادة الجرعة حتى يتم تحقيق الاستجابة المثلى.

النظام العلاجي	الأسبوعين ١ + ٢	الأسبوعين ٣ + ٤	الجرعة الداعمة المعتادة
المعالجة الأحادية	٢٥ ملغم مرة في اليوم	٥٠ ملغم مرة في اليوم	١٠٠ – ٢٠٠ ملغم مرة في اليوم أو على شكل جرعتين منفصلتين. الوصول إلى مستوى الدعم: يجوز زيادة الجرعة من ٥٠ – ١٠٠ كل اسبوع إلى اسبوعين.

النظام العلاجي	الأسبوعين ١ + ٢	الأسبوعين ٣ + ٤	الجرعة الداعمة الاعتيادية
المعالجة الاضافية بالفالبروات بصرف النظر عن أي دواء متزامن.	١٥ ملغم/كلغم مرة في اليوم	٠٫٣ ملغم/كلغم مرة في اليوم	٠٫٣ ملغم/كلغم زيادات كل اسبوع إلى اسبوعين لتحقيق الجرعة الداعمة بواقع ٢ – ٥ ملغم/كلغم مرة في اليوم أو على شكل جرعتين منفصلتين.
المعالجة الاضافية دون الفالبروات: يجب أن يتبع هذا النظام العلاجي باستخدام: فينيتوين، كاربامازبين، فينوباربيتال، بريميدون، أو مع غيرها من محرضات غلوكورونات لاموترجين.	٠٫٦ ملغم/كلغم على شكل جرعتين منفصلتين.	١٫٢ ملغم/كلغم على شكل جرعتين منفصلتين.	

ملاحظة: عند المرضى الذين يتناولون مضادات الصرع وبما أن التفاعل في الحركية الدوائية بالأموترجين غير معروف حتى الآن (أنظر التفاعل مع أدوية أخرى وأشكال أخرى من التفاعل)، يجب اتباع النظام العلاجي الموصى بها في اللاموترجين مع الفالبروات المتزامنة، بعد ذلك يجب زيادة الجرعة إلى أن تتحقق الاستجابة المثلى.

بعد أن تصبح الجرعة المحسوبة في المرضى الذين يتناولون الفالبروات ١ إلى ٢ ملغم يجوز أن يعطى اللاموترجين على أيام متناوبة خلال فترة أول الأسبوعين. إذا كانت الجرعة المحسوبة في المرضى الذين يتناولون الفالبروات أقل من ١ ملغم لا يجب أن يعطى اللاموترجين.

لا يجب تجاوز الزيادة المقررة على الجرعة الأولية والجرعة اللاحقة للحد من مخاطر الطفح الجلدي. ومن المرجح أن تتطلب حالة المرضى الذين تتراوح أعمارهم من ٢ – ٦ سنوات إعطاء الجرعة الداعمة إلى النهاية العليا من الحد الموصى به.
في الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين: لا توجد معلومات كافية حول استخدام سيزيت® لعلاج الأطفال الذين تقل أعمارهم عن سنتين.
النساء و وسائل منع الحمل الهرمونية:
أ) البدء بإعطاء اللاموترجين للمريضات اللواتي يستعملن وسائل الحمل الهرمونية: يجب أن تخضع زيادة الجرعة إلى المبادىء التوجيهية الموصى بها في الجدول أعلاه.
ب) البدء باستخدام وسائل منع الحمل الهرمونية عند المرضى الذين يتناولون اللاموترجين:
– بالنسبة للنساء اللاتي لا يتناولن محرضات تصنيع غلوتورات اللاموترجين مثل الفينيتوين، كاربامازبين، فينوباربيتال، بريميدون، ريفامبيسين، قد تكون هناك حاجة إلى زيادة جرعة اللاموترجين بنسبة إلى الضعفين وفقا للاستجابة السريرية.
– بالنسبة للنساء اللاتي يتناولن اللاموترجين إلى جانب محرضات تصنيع اللاموترجين، فقد يلزم تعديل الجرعات.
ج) إيقاف استعمال وسائل الحمل الهرمونية لدى المريضات اللاتي يتناولن اللاموترجين:
– بالنسبة للنساء اللاتي لا يتناولن محرضات تصنيع غلوتورات اللاموترجين، قد يلزم تخفيض الجرعة الداعمة من اللاموترجين بنسبة تصل إلى ٥٠٪ وفقا للاستجابة السريرية.
– بالنسبة للنساء اللاتي يتناولن اللاموترجين إلى جانب محرضات تصنيع غلوتورات اللاموترجين، فقد يلزم تعديل الجرعات.
كما أن: لا يلزم تعديل أي جرعة واردة في الجدول بالنسبة لكبار السن: فالحركة الدوائية للاموترجين في هذه الفئة العمرية لا يختلف كثيراً عن الفئة العمرية من غير المسنين.
القصور الكلوي: يتعين تخفيض الزيادة الأولية والجرعة الداعمة عموماً بنسبة تصل إلى ٥٠٪.
عند المرضى الذين يعانون من قصور الكبد المعتدل (الدرجة ب على مقياس باف) و بنسبة ٧٥٪ من مرضى قصور الكبد الحاد (الدرجة ج على مقياس باف)، ينبغي تعديل الزيادة في الجرعة والجرعة الداعمة وفقا للاستجابة السريرية.

موانع الاستعمال:
لا يعطى اللاموترجين للأشخاص الذين يعانون من فرط حساسية تجاه اللاموترجين.

محاذير الاستعمال:
الطفح الجلدي: ذكر حدوث ردات فعل حادة في الجلد وقعت عموماً خلال الأسابيع الثمانية الأولى بعد بدء المعالجة باللاموترجين. كانت معظم حالات الطفح الجلدي معتدلة ومحدودة إلا أنه وفي حالات نادرة ذكر حدوث أعراض الطفح الجلدي المهدد للحياة بما في ذلك متلازمة ستيفز جونسون وانحلال البشرة السمي.
ذكر عدد تقريبي من حالات الإصابة بطفح جلدي خطير – كمتلازمة ستيفز جونسون في البالغين والأطفال فوق سن ١٢ سنة – بلغ ١/١٠٠٠ (حالة من كل ألف مريض) بينما كانت الخطورة لدى الأطفال دون سن ١٢ سنة أعلى من مثيلتها عند البالغين. تشير الدراسات المتوفرة من عدد من الدراسات إلى أن وقوع حالات الطفح الجلدي المترافق مع دخول المستشفى للعلاج لدى الأطفال دون سن ١٢ سنة يتراوح بين ١/٣٠٠ طفل إلى ١/١٠٠ طفل.
عند الأطفال، هناك احتمالية أن يظن بأن الأعراض الأولية للطفح هي التهاب لذا يتعين على الأطباء النظر في امكانية حدوث ردة فعل دوائية لدى الأطفال الذين تظهر عليهم أعراض الطفح والحمى خلال الأسابيع الثمانية الأولى من العلاج.
بالإضافة إلى ذلك، تبين أن الخطر الكلي للإصابة بالطفح الجلدي مترافق بقوة مع:
– استخدام المتزامن للفالبروات.
– يلزم الحذر أيضا عند علاج المرضى الذين لديهم تاريخ من الحساسية أو الطفح الجلدي تجاه الأدوية الأخرى المضادة للصرع حيث أن تكرار حالات الإصابة بطفح جلدي غير خطير بعد المعالجة باللاموترجين كان أعلى عند هؤلاء المرضى بوجه نحو ثلاث أضعاف من المرضى الذين ليس لديهم مثل هذا التاريخ.
يجب تقييم جميع المرضى (بالغين وأطفال) الذين يصابون بطفح جلدي على الفور وايقاف اللاموترجين مباشرة ما لم يتضح بشكل جلي أن طفح هذا الطفح غير مرتبط بالدواء، لا يجب استئناف المعالجة باللاموترجين لدى المرضى الصابين بفرط حساسية سابق.
كما أن الإيلاغ أيضا عن حالات الطفح الجلدي كجزء من متلازمة فرط الحساسية المترافقة مع نمط متغير من الأعراض الجهازية بما في ذلك الحمى والوذمة الوجهية وتضخم العقد اللمفاوية واضطرابات في الدم والكبد. ينبغي تنبيه المرضى إلى ضرورة أخذ المشورة الطبية فوراً في حال ظهور العلامات والأعراض. وفي حال ظهرت مثل هذه الأعراض يتعين تقييم وفحص المريض ووقف تناول اللاموترجين في حال عدم القدرة على تحديد مسببات أخرى لهذه الأعراض.

الحمل:
كما هو الحال مع مضادات الصرع الأخرى، فقد يثير الإيقاف المفاجىء للاموترجين نوبات ارتدادية. وما لم تكن هناك مخاوف متعلقة بالسلامة (كالطفح الجلدي على سبيل المثال) تتطلب إيقاف مفاجىء للاموترجين، ينبغي خفض جرعة اللاموترجين تدريجيا خلال فترة زمنية تصل إلى اسبوعين. خلال التجارب السريرية التي أجريت على اللاموترجين حيث استخدم الأخير كعلاج إضافي، كانت تحصل في النادر حالات وفاة بعد الأمراض التوريجية المتسارعة في حالة من حالات الصرع او انحلال الربيدات.
لا تزال مسألة إسهام اللاموترجين في الخطر الوظيفي الثنائي والتخثر المنتشر داخل الأوعية الدموية قيد الاثبات.
تأثيرات الدواء على القدرة على القيادة واستخدام الآلات: هناك تباينات فردية في الاستجابة لجميع معالجات مرضى الصرع بالأدوية المضادة للصرع وعليه يتعين على المرضى استشارة الطبيب حول موضوعات معينة في قيادة السيارة والصرع.

الاستعمال خلال فترتي الحمل والارضاع:
الحمل: لا يتوفر أي دليل على وجود زيادة جوهرية في الخطورة الكلية لاحتمال الإصابة بتشوهات جنينية متراقفة مع استعمال اللاموترجين: وفي سجل واحد فقط ذكر أن هناك زيادة في خطر الإصابة بتشوهات الشق القمعي المعزول، إلا أن هذه الزيادة في الخطورة لم تثبت من خلال تحليل البيانات المجمعة من ستة سجلات أخرى.
هناك عدم كفاية في البيانات المتعلقة باستخدام اللاموترجين في تركيبات المعالجة المتعددة لتقييم ما إذا كانت خطورة التشوهات متراقفة مع عوامل أخرى تقع تحت تأثير الاستخدام المتزامن. وكما هو الحال مع الأدوية الأخرى، يجب أن يستخدم اللاموترجين خلال فترة الحمل فقط إذا كانت الفائدة المتوقعة تفوق المخاطر المحتملة.
الارضاع: يمر اللاموترجين في لبن الثدي على شكل تركيزات. لذا يتعين تقييم الفوائد المحتملة من الارضاع الطبيعي مقابل المخاطر المحتملة لإصابة الرضيع بآثار سلبية.
التداخلات الدوائية:
وسائل منع الحمل الهرمونية: يتعين على النساء اللاتي دخلن مرحلة الإنجاب الحصول على مشورة أخصائي وسائل منع الحمل: حيث يجب تشجيعهن على استعمال البدائل غير الهرمونية الفعالة في منع الحمل.
– تأثيرات وسائل منع الحمل الهرمونية على فعالية أموترجين: تنخفض التراكيز الجهازية للأموترجين إلى ما يقارب النصف خلال تناول عقاقير منع الحمل الهرمونية ترامنيا. قد يؤدي هذا إلى انخفاض في ضبط النوبات عند النساء اللاتي يتناولن جرعة الأموترجين الثابتة واللاتي يبدأن بتناول عقاقير منع الحمل الهرمونية ترامنيا. وقد يتسبب بتأثيرات سلبية على ايقاف تناول عقاقير منع الحمل الفموية. قد يلزم في مثل هذه الحالة تعديل جرعة الأموترجين.
كما أن تأثيرات تناول عقاقير منع الحمل الهرمونية الأخرى والمعالجة الهرمونية البديلة ترامنيا لم تدرس بعد؛ وقد تؤثر بالمثل على معايير الحركية الدوائية للاموترجين.
– تأثيرات الأموترجين على فعالية وسائل منع الحمل الهرمونية: أظهرت دراسة تفاعلية أن هناك ارتفاع في كبت المحور الطرائي – النخامي – المبيضي عند تناول ٣٠٠ ملغم من اللاموترجين بالتزامن مع تركيبة مانع حمل فموي: كما أن تأثير هذه التأثيرات على نشاط الإباضة في المبيض غير معروف إلى الآن. إلا أنه لا يمكن استبعاد انخفاض فعالية وسائل منع الحمل وبالتالي يتعين على السيدات التكشف عن الحمل عند بدء المعالجة باللاموترجين. كما ينبغي تشجيع السيدات على استعمال الوسائل البديلة غير الهرمونية الفعالة في منع الحمل. ينبغي استعمال وسيلة الحمل الهرمونية فقط عندما تكون هي وحدها الوسيلة الفعالة المتبع في حال لم تتوفر أي وسيلة بديلة. وفي حال اخترت أقراص منع الحمل كوسيلة وحيدة لمنع الحمل، ينبغي تقديم النصح للسيدات بضرورة ابلاغ الطبيب على الفور في حال تعرضن لأي تغييرات في النمط الحيضي (كقطرة مفاجئة في النزف) أثناء العلاج بتناول الأموترجين لأن ذلك قد يشكل مؤشرا على انخفاض فعالية وسيلة الحمل المتبعة. يتعين على السيدات اللواتي يتناولن الأموترجين ابلاغ الطبيب في حال اعتزمن التوقف عن استعمال وسائل منع الحمل الفموية أو غيرها من المستحضرات الهرمونية الخاصة بالأنثى.
– المرضى الذين يتناولون مستحضرات أخرى تحتوي على الأموترجين: لا يجب إعطاء الأموترجين للمريض الذي يعالج في الوقت الراهن بأي مستحضرات أخرى تحتوي على اللاموترجين دون استشارة الطبيب.

اختزال قناص هيدرو الفولات:
يعتبر مستحضر سيزيت® مثبط ضعيف لعملية اختزال ثنائي هيدرو الفولات وبالتالي فإن إمكانية التداخل مع استقلاب حمض الفوليك خلال المعالجة طويلة الأمد تكون حاضرة. إلا أنه وخلال تناول الجرعات البشرية لفترات طويلة، تبين أن الأموترجين لم يتسبب بتغيرات ملحوظة في الحجم أو المصل الكريوي الوسطي في تركيز خضاب الدم (الهيموغلوبين) أو في تركيز حمض الفوليك في الكرية الحمراء لمدة وصلت إلى سنة واحدة، أو في تركيز حمض الفوليك في الكرية الحمراء لمدة وصلت إلى خمس سنوات.
القصور الكلوي: في دراسات الجرعة الوحيدة التي أجريت على حالات كان فيها الفشل الكلوي في مراحله النهائية، لم تتغير تراكيز الأموترجين في بلازما الدم بشكل كبير إلا أن تراكم مستقلبه الكلوروبنت أمر متوقع لذا يجب توخي الحذر عند معالجة المرضى الذين يعانون من فشل كلوي.
قصور الكبد: عند المرضى الصابين بالقصور الكبدي المتعدد (الدرجة ج على مقياس باف)، تبين وجوب خفض الجرعتين الأولية والداعمة بنسبة تصل إلى ٧٥٪ كما يجب توخي الحذر إعطاء الجرعات لهذه الفئة من المرضى الصابين باختلالات كبدية حادة.
التفاعل مع الأدوية الأخرى وأشكال أخرى من التفاعل:
حددت دانفالات غلوكونات بريدين فسفوريلاز على أنها الأنزيمات المسؤولة عن استقلاب الاموترجين. لا يتوفر دليل على أن الاموترجين يسبب تحريضاً سريريا ملحوظا أو تثبيطا للأنزيمات الكبدية المؤكسدة المسؤولة عن استقلاب الدواء. ولا يحتمل حدوث تفاعل بين الاموترجين والدواء المستقلب بواسطة أنزيمات سيتوكروم P450. قد يحظر الاموترجين عملية الاستقلاب الخاصة به لكن يبقى تأثيره ضئيل ومن غير المرجح أن يؤدي إلى نتائج سريرية هامة.
الدواء الذي يثبط تصنيع غلوكونات لاموترجين بشكل كبير: فالبروات.
الأدوية التي تحفز تصنيع غلوكونات لاموترجين بشكل كبير:
كاربامازبين، فينيتوين، بريميدون، فينوباربيتال، ريفامبيسين، ومركب استرادول الثيفونوجيستريل.
لم تجرى دراسات على موانع الحمل الهرمونية الأخرى والمعالجة بالاحلال الهرمونية وربما يكون لها تأثير مشابه على معايير الحركية الدوائية للأموترجين.
تعمل مضادات الصرع التي تحفز أنزيمات تأيض الدواء (مثل فينيتوين، كاربامازبين، فينوباربيتال، وبريميدون) على تعزيز عملية استقلاب الاموترجين وربما تزيد من متطلبات الجرعة.
تعمل فالبروات الصوديوم، والتي تتنافس مع الاموترجين على إنزيمات استقلاب الدواء الكبدية، على خفض استقلاب الاموترجين إلى ما يقرب من الضعفين. على الرغم من تسجيل تغيرات في تراكيز البلازما التي تحدثها الأدوية الأخرى المضادة للصرع، إلا أن الدراسات لم تثبت تأثير الاموترجين على تركيز البلازما في أدوية مضادات الصرع التي تؤخذ ترامنيا. أثبتت الدراسات المخبرية أن الاموترجين لا ينوب عن مضادات الصرع الأخرى من مواضع مرتبطة بالبروتين. كما أفادت بعض التقارير ظهور أعراض في الجهاز العصبي المركزي مثل الصداع، الغثيان، عدم وضوح (تشوش) في الرؤية، دوار، نعاس، ورنح (فقدان التحكم العضلي) لدى المرضى الذين يتناولون الكاربامازبين بعد تناول الاموترجين: عادة ما تزول هذه الأعراض لدى خفض جرعة الكاربامازبين.
التفاعلات المرتبطة بوسائل منع الحمل الفموية

– تأثير موانع الحمل الفموية على الاموترجين: تنخفض تراكيز الاموترجين الجهازي إلى النصف تقريباً خلال تناول موانع الحمل الفموية ترامنياً، وربما يؤدي هذا إلى انخفاض في ضبط النوبة بعد إضافة موانع الحمل الفموية أو إلى حدوث تأثيرات سلبية بعد إيقاف مانع الحمل الفموي. لذا قد يلزم تعديل جرعة الاموترجين.
في دراسة أجريت على ١٦ سيدة متطوعة، وبعد إعطائهن ٣٠ مكلغم من استرادول الايثينيل و١٥٠ مكلغم ليفونورجيستريل في قرص دوائي كمانع حمل فموي، تبين أن ذلك تسبب بزيادة وصلت إلى الضعفين تقريبا في الاموترجين أو تسبب بتضاعف أربع في انخفاض في منحنى تركيز بلازما الاموترجين بواقع ٥٢٪ وانخفاض في ذروة تركيز بلازما الاموترجين بواقع ٣٩٪. وارتفع تركيز الاموترجين في المصل تدريجيا في نهاية الاسبوع الذي أعطي فيه الدواء الوهمي (مثل أسبوع بدون تناول أقراص) حيث استقر التركيز فيما قبل تناول الجرعة في نهاية اسبوع الدواء الوهمي عند المتوسط تقريباً مسجلاً ارتفاع بنحو ضعفين عن مثيله خلال المعالجة المتزامنة.
لم يجر تقييم مدى تأثير منتجات موانع الحمل الهرمونية الأخرى أو المعالجة بالاعاضة الهرمونية رغم إمكانية تشابه التأثير.
– تأثير الأموترجين على موانع الحمل الفموية: في دراسة أجريت على ١٦ سيدة متطوعة لم يظهر أي تأثير لتناول ٣٠٠ ملغ لاموترجين ترامنياً على الحركية الدوائية لعنصر الاستراديول الايثينيل في تركيبة قرص منع الحمل. وقد لوحظ حدوث زيادة طفيفة في التصفية الفموية لعنصر الليفونورجيستريل بواقع ١٩٪ وانخفاض في منحنى تركيز الليفونورجيستريل بواقع ٢١٪. وقد أشار قياس الهرمون المنبه للجريب في المصل وهرمون لوتينيزنغ والاستراديول خلال الدراسة إلى ارتخاء في كبت نشاط الهرمون المبيضي على الرغم من أن قياس نسبة هرمون البروجستيرون المصلي أشار إلى عدم وجود أي إباضة عند أي من الحالات الستة عشرة موضع الدراسة. لم يعرف بعد تأثير هذه الزيادة الطفيفة في تصفية الليفونورجيستريل والتغييرات في الهرمون المنبه للجريب في المصل وهرمون لوتينيزنغ على النشاط الإباضي للمبيض. ذكر حدوث نزيف مهبلي لدى بعض المتطوعات بتأثير جرعة اللاموترجين وبقي ذلك مجهول السبب. لم يدرس تأثير تناول جرعة الاموترجين (٣٠٠ملغ) في اليوم الثاني، كما أنه لم تنفذ الدراسات المتعلقة بالمستحضرات الهرمونية الأنثوية الأخرى.
الأعراض الجانبية
في التجارب السريرية ذات الضبط المتعمية، حدث الطفح الجلدي لدى ١٠٪ من المرضى الذين تناولوا الاموترجين و٥٫٥٪ من المرضى الذين تناولوا الدواء الوهمي. أدى الطفح الجلدي إلى إيقاف المعالجة باللاموترجين في ٢٫٣ من المرضى. يشكل عام بظهر الطفح الجلدي، وعادة ما يكون بقعي حطاطي، في غضون ثمانية اسابيع من بدء المعالجة ويزول فور إيقاف تناول الاموترجين.
ونادرا ما ذكر حدوث الطفح الجلدي المهدد للحياة بما في ذلك متلازمة ستيفنز جونسون وانحلال البشرة السمي (متلازمة ليبل).
ذكر عدد تقريبي من حالات الإصابة بطفح جلدي خطير – كمتلازمة ستيفز جونسون في البالغين والأطفال فوق سن ١٢ سنة – بلغ ١/١٠٠٠ (حالة من كل ألف مريض) بينما كانت الخطورة لدى الأطفال دون سن ١٢ سنة أعلى من مثيلتها عند البالغين. تشير الدراسات المتوفرة من عدد من الدراسات إلى أن وقوع حالات الطفح الجلدي المترافق مع دخول المستشفى للعلاج لدى الأطفال دون سن ١٢ سنة يتراوح بين ١/٣٠٠ طفل إلى ١/١٠٠ طفل.
عند الأطفال، كان هناك احتمالية أن يظن بأن الأعراض الأولية للطفح هي التهاب لذا يتعين على الأطباء النظر في امكانية حدوث ردة فعل دوائية لدى الأطفال الذين تظهر عليهم أعراض الطفح والحمى خلال الأسابيع الثمانية الأولى من العلاج.
بالإضافة إلى ذلك، تبين أن الخطر الكلي للإصابة بالطفح الجلدي متراقف بقوة مع:
– الجرعات الأولية العالية من الاموترجين وتجاوز الزيادة الموصى بها في العلاج بجرعات لاموترجين.
– الاستخدام المتزامن للفالبروات.
ينبغي فحص جميع المرضى (بالغين وأطفال) الذين يصابون بطفح جلدي على الفور وايقاف اللاموترجين مباشرة ما لم يتضح بشكل جلي أن طفح هذا الطفح غير مرتبط بالدواء.
كما تم الإبلاغ أيضا عن حالات الطفح الجلدي كجزء من متلازمة فرط الحساسية المترافقة مع نمط متغير من الأعراض الجهازية بما في ذلك الحمى والوذمة الوجهية وتضخم العقد اللمفاوية واضطرابات في الدم والكبد. ينبغي تنبيه المرضى إلى ضرورة أخذ المشورة الطبية فوراً في حال ظهور العلامات والأعراض. وفي حال ظهرت مثل هذه الأعراض يتعين تقييم وفحص المريض ووقف تناول اللاموترجين في حال عدم القدرة على تحديد مسببات أخرى لهذه الأعراض.
تظهر هذه المتلازمة طيف واسع من الخطورة السريرية: وقد تؤدي في حالات نادرة إلى تخثر الدم داخل الأوعية وافتشال الوظيفي الثنائي. ومن المهم ملاحظة أن المظاهر المبكرة لفرط الحساسية (كالحمى وتضخم العقد اللمفاوية) قد تكون حاضرة على الرغم من عدم وضوح الطفح الجلدي، لذا يتعين تنبيه المرضى إلى ضرورة طلب المشورة الطبية في حال ظهور العلامات أو الأعراض. وفي حال ظهرت مثل هذه الأعراض يتعين تقييم وفحص المريض. ووقف تناول اللاموترجين في حال عدم القدرة على تحديد مسببات أخرى لهذه الأعراض.
ذكر حدوث آثار سلبية خلال تجارب المعالجة الأحادية باللاموترجين اشتملت على: الصداع، التعب، الطفح الجلدي، الغثيان، النعاس، الحمول، الأرق.
كما ذكرت آثار سلبية أخرى استلمت على النفع، عدم وضوح الرؤية، الدوار الموصول، النعاس، الصداع، الوهن، أضطرابات في الجهاز الهضمي (بما في ذلك التقيؤ والإسهال)، التهيج، العدوانية، الرعاش، الاضطراب الارتباك، الهلوسة– وأعراض نادرة جداً مثل تفاعلات مرض الذئبة.
وردت تقارير أيضا عن تذويات دموية قد تكون مرتبطة بمتلازمة فرط الحساسية: اشتملت هذه التذويات على: نقص العدلات، فقر الدم، نقص الكريات البيض، قلة الصفيحات، نقص الكريات الشاملة ونادراً جداً فقر الدم اللاتنسجي ونذرة الكريات المحمية.
كما ذكر حدوث حالات اضطراب في الحركة مثل التشنجات اللاارادية، عدم الثبات، الترنح، الرأرأة (تذبذب المقلتين السريع اللاارادي)، الرعاش. وقد ذكرت بعض التقارير أن هناك احتمالية لآثار الاموترجين على الصابين بأعراض الشلل الرعاشي. وأفادت تقارير منفصلة حدوث أعراض الاضطراب خارج الهرمي والتكرر الرقصي في المرضى المصابين مسبقاً بمرض الشلل الرعاشي. وفي حالات نادرة جداً ذكر حدوث زيادة في وتيرة النوبات.
بينت اختبارات وظائف الكبد وتقارير نادرة حدوث اختلال في وظائف الكبد بما في ذلك الفشل الكبدي. عادة ما يحدث القصور الكبدي متراقفة مع تفاعلات فرط الحساسية لكن في حالات متفرقة ذكر حدوث القصور الكبدي دون وجود علامات واضحة على فرط الحساسية.
فرط الجرعة:
العلامات والعلامات: تم الإبلاغ عن إبتلاع جرعات كبيرة تزيد عن الجرعة العلاجية القصوى بنحو ١٠ – ٢٠ مرة: وقد أدى تناول الجرعات الزائدة إلى ظهور أعراض اشتملت على الرأرأة والرنح واختلال الوعي والغيبوبة.
عند تناول جرعة زائدة:
عند تناول جرعة زائدة، يتعين إدخال المريض إلى المستشفى وإعطاؤه العلاج الداعم المناسب: يتعين غسيل المعدة إذا ما لم تر الأمر.
ظروف الحفظ:
يحفظ حتى ٣٠°م.
كيفية التزويد:
سيزيت® ٢٥ كل قرص سريع التفتت / قابل للمضغ يحتوي على لاموترجين ٢٥ ملغم في عبوات سعة ٣٠ قرصاً.
سيزيت® ١٠٠ كل قرص سريع التفتت / قابل للمضغ يحتوي على لاموترجين ١٠٠ ملغم في عبوات سعة ٣٠ قرصاً.
عبوات المستشفيات مثقوبة أيضاً.
السواغات:
كربونات الكالسيوم، بوفيدون، نشا جيلكيولات الصوديوم، سيليكات الماغنيسيوم و الألمنيوم، سكارين الصوديوم، سيلبلوزل الهيدروكسي بروبيل قليل التعويض، نكهة الزبيب الأسود، ماغنيسيوم ستيارات.

إن هذا دواء
- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- يتبع دقة وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذى صرفها لك.
- إن الطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لا تكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.
- إحفظ الدواء بعيدا عن متناول الاطفال.

مجلس وزراء الصحة العرب
إتحاد الصيادلة العرب

الشركة المتحدة لصناعة الأدوية د.م.م
ص.ب ٦٩ عمان ١١٥٩١ الأردن

July, 2011
M3-14-0473