لاميكتال ع ت أقراص، وأقراص «ليكوِيتاب»

لاموتريجين

التركيب الكيفي والكمي

القرص الواحد من المستحضر لاميكتال يحتوي على ٢٥ ملجم أو٥٠ ملجم أو ١٠٠ ملجم لاموتريجين على التوالي. القرص الواحد ليكوِيتاب من المستحضر لاميكتال يحتوي على ٢ ملجم، ٥ ملجم، ٢٥ ملجم، ٥٠ ملجم،١٠٠ ملجم أو ٢٠٠ ملجم لاموتريجين على التوالي.

الشكل الصيدلاني

لاميكتال أقراص: أقراص ذات لون أصفر فاتح وبشكل مربع مستدير الزوايا، أحد الوجهين متعدد الأسطح والوجه الآخر مسطح ومنقوش بالحروف: الأقراص ٢٥ ملجم: «GSEC7» على أحد الوجهين والرقم «25» على الوجه الآخر؛ الأقراص ٥٠ ملجم: «GSEE1» على أحد الوجهين والرقم «50» على الوجه الآخر؛ الأقراص ١٠٠ ملجم: «GSEE5» على أحد الوجهين و «100» على الوجه الآخر، على التوالي.

لاميكتال ليكوِيتاب ٢ ملجم: أقراص مستديرة بيضاء أو بيضاء اللون تقريباً؛ على أحد الوجهين، الزوايا مائلة ومنقوش عليها «LTG2» ، وعلى الوجه الآخر شكلان بيضويان منقوشان ومتقاطعان عموديا.

لاميكتال ليكوِيتاب ٥ ملجم:أقراص بيضاء، محدبة الطرفين، طويلة، منقوشة بالحروف «GSCL2» على أحد الوجهين وبالرقم «5» على الوجه الآخر.

لاميكتال ليكوِيتاب ٢٥ ملجم ٥٠ ملجم ١٠٠ ملجم ٢٠٠ ملجم:أقراص بيضاء مربعة الشكل مستديرة الزوايا، أحد الوجهين متعدد الأسطح والوجه الآخر مسطح، ومنقوش بالحروف: أقراص ٢٥ ملجم: «GSCL5» على أحد الوجهين و «25» على الوجه الآخر؛ الأقراص ٥٠ ملجم «GSCX7» على أحد الوجهين و «50» على الوجه الآخر؛ الأقراص ١٠٠ ملجم «GSCL7» على أحد الوجهين و «100» على الوجه الآخر؛ الأقراص ٢٠٠ ملجم: «GSEC5» على أحد الوجهين و «200» على الوجه الآخر.

التفاصيل الاكلينيكية

دواعي الاستعمال

الصرع

الكبار والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن ١٢ سنة

مستحضر لاميكتال عقار مضاد للصرع يستعمل في العلاج الأحادي:

- للنوبات الجزئية البسيطة و المعقدة،
- النوبات الشاملة بما في ذلك النوبات التوترية الرمعية الأولية والثانوية المعممة.

الكبار والأطفال الذين تزيد أعمارهم عن سنتين

يستعمل لاميكتال في العلاج المشترك (مع العقاقير الأخرى المضادة للصرع):

- للنوبات الجزئية البسيطة والمعقدة،
- النوبات الشاملة بما في ذلك النوبات التوترية الرمعية الأولية والثانوية المعممة.

يستعمل لاميكتال أيضا في علاج النوبات المضادة للصرع التي تصاحب متلازمة لينوكس – جاستوت.

الأقراص التي تحتوي على ٢ ملجم و ٥ ملجم لاموتريجين يجوز إستعمالها مجردة في علاج الصرع.

لايوصى ببدء المعالجة بعلاج احادي لدى الأطفال من سنتين إلى ١٢ سنة الذين تم تشخيص مرضهم تواً.

اعتلال القطبين (الهوس الاكتئابي)

الكبار (١٨ سنة وأكبر سناً)

تدعو الحاجة الى استعمال لاميكتال للوقاية من الاعتلالات المؤثرة على القطبين، على الأخص لمنع انتكاس النوبات الاكتئابية.

الأقراص التي تحتوي على ٢ ملجم و ٥ ملجم لاموتريجين لا يجوز استعمالها للوقاية من الاعتلالات المؤثرة على القطبين.

الجرعة والاعطاء

يلزم إبتلاع أقراص لاميكتال كاملة مع قليل من الماء.

أقراص لاميكتال «ليكوِيتاب» يجوز مضغها أو تناولها مبعثرة في مقدار صغير من الماء (مايكفي لتغطية كامل القرص على الأقل) أو بلعها كاملةً مع قليل من الماء. اذا لم يمكن تجزئة جرعة محتسبة من لاميكتال (مثلا للاستعمال لدى الأطفال (في حالة الصرع فقط) أو مرضى مصابين بضعف وظيفة الكبد) الى عدة أقراص أقل قوة، فإن الجرعة المناسبة للاعطاء هي التي تساوي أقرب أدنى قوة للأقراص الكاملة.

بدء العلاج مجدداً

على الأطباء تقدير الحاجة لتصعيد الجرعة الى مقدار الجرعة الاستمرارية عند بدء العلاج مجدداً بلاميكتال لدى مرضى كانوا قد توقفوا عن تناول لاميكتال لأي سبب، نظراً لأن طفحاً خطيراً يُحتمل أن يصحب جرعات أولية عالية وتجاوزالزيادة الموصى بها للجرعة من لاميكتال (انظر «**تحذيرات واحتياطات**»). كلما طالت الفترة الزمنية منذ تناول الجرعة السابقة، كلما وجب اطالة النظر في مقدار التصعيد المناسب للوصول الى الجرعة الاستمرارية. اذا تجاوزت الفترة منذ الانقطاع عن لاميكتال خمسة أعمار نصفية (انظر «**خواص التفاعل الحيوي للدواء**»)، فيجب تصعيد لاميكتال عموماً الى الجرعة الاستمرارية وفقًا للجدول الزمني المناسب.

يُنصح بعدم البدء مجدداً بلاميكتال لدى مرضى انقطعوا عنه بسبب نشوء طفح صاحب علاجاً سابقاً بلاميكتال إلا اذا كانت الفائدة المتاحة تفوق المخاطر بشكل واضح.

الصرع

عند وقف العلاج بعقاقير مصاحبة مضادة للصرع لمباشرة العلاج بلاميكتال بمفرده، أو عند اضافة عقاقير أخرى مضادة للصرع الى أنظمة علاجية تحتوي على اللاموتريجين، يجب النظر في التأثير المحتمل لذلك على خواص التفاعل الحيوي للاموتريجين (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»)

الجرعة في العلاج الاحادي للصرع

الكبار (الذين تزيد أعمارهم عن ١٢ سنة)

الجرعة الأولية من لاميكتال في العلاج الاحادي هي ٢٥ ملجم مرة واحدة يوميًا لمدة اسبوعين، يليها ٥٠ ملجم مرة واحدة يومياً لمدة اسبوعين. بعد ذلك، يجب زيادة الجرعة بما لايزيد عن ٥٠ ملجم الى ١٠٠ ملجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المُثلى. الجرعة الاستمرارية الاعتيادية لتحقيق الاستجابة المُثلى هي ١٠٠ الى ٢٠٠ ملجم/يوم تعطى مرة واحدة يوميًا أوكجرعتين مجزأتين. بعض المرضى لزم اعطاؤهم ٥٠٠ ملجم في اليوم من لاميكتال لتحقيق الاستجابة المنشودة.

نظراً لاحتمال مخاطر الطفح، لا يجوز تجاوز الجرعة الأولية والزيادات اللاحقة للجرعة (انظر «**احتياطات وتحذيرات**»).

لايوصى بإستعمال العلاج الأحادي بلاميكتال في حالات الصرع المشخص حديثا لدى الأطفال ما بين ٢–١٢ سنة من العمر.

الجرعة في معالجة الصرع بدواء اضافي

الكبار (الذين تزيد أعمارهم عن ١٢ سنة)

للمرضى الذين يتناولون ڤالپروات مع أو بدون أي دواء آخر مضاد للصرع، الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٢٥ ملجم بين يوم وآخر لمدة اسبوعين، يليها ٢٥ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين. بعد ذلك يجب زيادة الجرعة الى حد أقصاه ٢٥ إلى ٥٠ ملجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق استجابة مُثلى. الجرعة الاستمرارية المعتادة لتحقيق الاستجابة المثلى هي ١٠٠ الى ٢٠٠ ملجم/يوم تُعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين.

للمرضى الذين يتناولون عقاقير مصاحبة مضادة للصرع أو أدوية أخرى (انظر «التفاعلات العقاقيرية») منشطة لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد مع أو بدون عقاقير أخرى مضادة للصرع (باستثناء ڤالپروات)، الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٥٠ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين، تليها جرعة ١٠٠ ملجم في اليوم تعطى بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين.

بعد ذلك، يجب زيادة الجرعة بمالايزيد عن ١٠٠ ملجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المثُلى. الجرعة الاستمرارية المعتادة لتحقيق الاستجابة المثُلى هي ٢٠٠ الى ٤٠٠ ملجم في اليوم تُعطى بجرعتين مجزأتين.

بعض المرضى لزم اعطاؤهم ٧٠٠ ملجم في اليوم من لاميكتال لتحقيق الاستجابة المنشودة.

لدى المرضى الذين يتناولون الأوكسكاربازيپاين بدون أي منشطات أو مثبطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٢٥ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين، يليها ٥٠ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين. بعد ذلك يجب زيادة الجرعة بما لايزيد عن ٥٠ الى ١٠٠ ملجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المثُلى.الجرعة الاستمرارية المعتادة لتحقيق استجابة مُثلى هي ١٠٠ الى ٢٠٠ ملجم في اليوم تُعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين.

جدول (١): النظام العلاجي الموصى به في الصرع لدى الكبار الذين تزيد اعمارهم عن ١٢ سنة.

النظام العلاجي		اسابيع ١+٢	اسابيع ٣+٤	الجرعة الاستمرارية
العلاج الاحادي		٢٥ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	١٠٠ ـ ٢٠٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين). للوصول الى الاستمرارية، يجوز زيادة الجرعات بمقدار ٥٠ ـ ١٠٠ ملجم كل اسبوع ـ اسبوعين.
العلاج الاضافي مع ڤالپروات بصرف النظر عن أي أدوية مصاحبة		١٢,٥ ملجم (يُعطى ٢٥ ملجم بين يوم وآخر)	٢٥ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	١٠٠ – ٢٠٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو جرعتان مجزأتان). للوصول الى الجرعة الاستمرارية، يجوز زيادة الجرعات بمقدار ٢٥-٥٠ ملجم كل اسبوع ـ اسبوعين
العلاج بأدوية اضافية بدون ڤالپروات	**هذا النظام لاعطاء الجرعة يجب استعماله مع: الفينيتوين الكاربامازيپاين الفينوباربيتون الپريميدون أو منشطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر «التفاعلات العقاقيرية»).**	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	١٠٠ ملجم (بجرعتين مجزأتين)	٢٠٠-٤٠٠ ملجم (بجرعتين مجزأتين). للوصول الى الاستمرارية، يجوز زيادة الجرعات بمقدار ١٠٠ ملجم كل اسبوع ـ اسبوعين.
	مع الأوكسكاربازيپاين بدون منشطات أو مثبطات لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد	٢٥ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	١٠٠ – ٢٠٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين). للوصول الى الاستمرارية، يجوز زيادة الجرعات بمقدار ٥٠–١٠٠ ملجم كل اسبوع – اسبوعين
حينما لايعرف خواص التفاعل الحيوي على العقار لدى المرضى الذين يتناولون عقاقير مضادة للصرع مع لاميكتال (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»). يجب اتباع النظام العلاجي الموصى به للاميكتال مع ڤالپروات في نفس الوقت بعد ذلك يجب زيادة الجرعة إلى أن تحقق الاستجابة المثلى.				

نظراً لاحتمال مخاطرالطفح، لايجوز تجاوز الجرعة الأولية أو تجاوز تصعيد الجرعات اللاحقة (**انظر «تحذيرات واحتياطات»**)

الأطفال (سنتان الى ١٢ سنة) (انظر الجدول ٢)

للمرضى الذين يتناولون ڤالپروات مع أو بدون أي عقاقير أخرى مضادة للصرع، الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٠,١٥ ملجم/كجم من وزن الجسم في اليوم، تُعطى مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين، يليها ٠,٣ ملجم/كجم/يوم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين. بعد ذلك، يجب زيادة الجرعة بما لا يزيد عن ٠,٣ ملجم/كجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المُثلى. الجرعة الاستمرارية الاعتيادية لتحقيق استجابة مُثلى هي ١ الى ٥ ملجم/كجم/يوم تُعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين، الى حد أقصاه ٢٠٠ ملجم / يوم.

للمرضى الذين يتناولون عقاقير مصاحبة مضادة للصرع أو أدوية أخرى (انظر «التفاعلات العقاقيرية») منشطة لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد مع أو بدون عقاقير أخرى مضادة للصرع (باستثناء ڤالپروات) الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٠,٦ ملجم/كجم من وزن الجسم/ يوم تعطى بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين، تليها جرعة ١,٢ ملجم/كجم/يوم تُعطى بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين. بعد ذلك، يجب زيادة الجرعة بما لا يزيد عن ١,٢ ملجم/ كجم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المُثلى. الجرعة الاستمرارية المعتادة لتحقيق استجابة مُثلى هي ٥ الى ١٥ ملجم/ كجم /يوم تُعطى بجرعتين مجزأتين، الى حد أقصاه ٤٠٠ ملجم/ يوم.

للمرضى الذين يتناولون الأوكسكاربازيپاين بدون أي منشطات أو مثبطات لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٠,٣ ملجم/ كجم من وزن الجسم/ يوم تعُطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين، تليها جرعة ٠,٦ ملجم/ كجم/ يوم تُعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين. بعد ذلك، يجب زيادة الجرعة بما لايزيد عن ٠,٦ ملجم/كجم من وزن الجسم كل اسبوع – اسبوعين الى أن تتحقق الاستجابة المثلى. الجرعة الاستمرارية المعتادة لتحقيق استجابة مثُلى هي ١ الى ١٠ ملجم/كجم من وزن الجسم تعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين، الى حد أقصاه ٢٠٠ ملجم / يوم.

تأميناً لاستمرارية جرعة علاجية، يجب مراقبة وزن الطفل وإعادة النظر في الجرعة مع تغيرات الوزن.

الجدول ٢: النظام العلاجي الموصى به في الصرع لدى الأطفال سن ٢-١٢ سنة (الجرعة اليومية الاجمالية بالملجم / كجم وزن جسم /يوم) الذين يجري علاجهم بأدوية مختلطة.

النظام العلاجي		اسابيع١+٢	اسابيع٣+٤	الجرعة الاستمرارية
العلاج الاضافي مع ڤالپروات بصرف النظر عن أي دواء آخر مصاحب		٠,١٥ ملجم/كجم* (مرة واحدة في اليوم)	٠,٣ ملجم/كجم (مرة واحدة في اليوم)	زيادات بمقدار٠,٣ ملجم/كجم كل اسبوع الى اسبوعين للوصول الى جرعة استمرارية ١-٥ ملجم/كجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين) الى حد أقصاه ٢٠٠ ملجم/يوم.
العلاج بدواء اضافي بدون ڤالپروات	يجب اتباع هذا النظام لاعطاء الجرعة مع الفينيتوين الكاربامازيپاين الفينوباربيتون الپريميدون أو مع منشطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر«**التفاعلات العقاقيرية**»)	٠,٦ ملجم/كجم (جرعتين مجزأتين)	١,٢ ملجم/كجم (جرعتين مجزأتين)	زيادات بمقدار١,٢ ملجم/كجم كل اسبوع - اسبوعين للوصول الى جرعة استمرارية ٥-١٥ ملجم/كجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين) الى حد أقصاه ٤٠٠ ملجم/يوم.
	مع الأوكسكاربازيپاين بدون منشطات أو مثبطات لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد.	٠,٣ ملجم/كجم (جرعة واحدة أو بجرعتين مجزأتين)	٠,٦ ملجم/كجم (جرعة واحدة أو بجرعتين مجزأتين)	زيادات بمقدار٠,٦ ملجم/كجم كل اسبوع - اسبوعين للوصول الى جرعة استمرارية ١-١٠ ملجم/كجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين) الى حد أقصاه ٢٠٠ ملجم/يوم.
حينما لايعرف مدى تداخل خواص التفاعل الحيوي على العقار للمرضى الذين يتناولون عقاقير مضادة للصرع مع اللاموتريجين (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»)، يجب اتباع النظام العلاجي الموصى به للاموتريجين مع ڤالپروات في نفس الوقت بعد ذلك يجب زيادة الجرعة إلى أن تحقق الاستجابة المثلى.				
*اذا كانت الأقراص قوة ٢ ملجم هي أقل قوة تُباع في السوق: اذا كانت الجرعة اليومية المحتسبة لدى مرضى يتناولون ڤالپروات هي ١ الى ٢ ملجم، ففي هذه الحال يجوز تناول لاموتريجين ٢ ملجم بين يتم وآخر على مدى الاسبوعين الأولين. واذا كانت الجرعة اليومية المحتسبة لدى مرضى يتناولون ڤالپروات أقل من ١ ملجم، ففى هذه الحال لا يجوز اعطاء لاميكتال. * اذا كانت الأقراص قوة ٥ ملجم هي أقل قوة تُباع في السوق: اذا كانت الجرعة اليومية المحتسبة لدى مرضى يتناولون ڤالپروات ٢,٥ الى ٥ ملجم، ففي هذه الحال يجوز تناول ٥ ملجم بين يوم وآخر على مدى الاسبوعين الأولين . واذا كانت الجرعة اليومية المحتسبة لدى مرضى يتناولون ڤالپروات من ٢,٥ ملجم ، ففى هذه الحال لايجوز اعطاء لاميكتال. ليس في الامكان البدء بعلاج لاميكتال بطريقة مضبوطة بمجرد اتباع الارشادات العامة المتعلقة بتحديد الجرعة لدى المرضى من الأطفال الذين يقل وزنهم عن ١٧ كجم.				

نظرًا لاحتمال مخاطر الطفح فلايجوز تجاوز الجرعة الأولية والزيادات اللاحقة للجرعة (انظر «**احتياطات وتحذيرات**»).

الأطفال دون السنتين من العمر

لا تتوفر معلومات وافية عن استعمال لاميكتال لدى أطفال تقل أعمارهم عن سنتين.

اعتلال القطبين

الكبار (١٨ سنة والأكبر سناً)

نظراً لاحتمال مخاطر الطفح، فلايجوز تجاوز الجرعة الأولية أو تجاوز الزيادات اللاحقة للجرعة (انظر «**احتياطات وتحذيرات**»).

لاميكتال يوصى باستعماله لدى المرضى المصابين بإعتلال مؤثر على القطبين (الهوس الإكتئابي) مع خطورة ظهور نوبات إكتئابية اخرى في المستقبل.

يجب اتباع نظام الانتقال التالي منعاً لانتكاس النوبات الاكتئابية. هذا النظام الانتقالي ينطوي على تصعيد الجرعة من لاميكتال الى جرعة تثبيت استمرارية على مدى ستة أسابيع (انظر الجدول ٣) وبعد ذلك يمكن وقف العقاقير الأخرى المؤثرة على الذهن و/أو المضادة للصرع، اذا دعت الضرورة الاكلينيكية الى ذلك (انظر الجدول ٤).

يجب النظر في علاج مصاحب لمنع نوبات الهوس، نظراً لأن تأثير لاميكتال في حالات الهوس لم يثبت بصورة باتة.

الجدول ٣: الزيادات الموصى بها للجرعة للتوصل الى جرعة التثبيت اليومية الاجمالية للكبار (الذين تزيد اعمارهم عن ١٨ سنة) والذين يجري علاجهم لاعتلال القطبين.

النظام العلاجي	اسابيع ١+٢	اسابيع ٣+٤	اسبوع ٥	جرعة التثبيت المطلوبة (الاسبوع السادس)**
أ) علاج مصاحب بعقاقير مثبطة لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كڤالپروات	١٢,٥ ملجم (يُعطى ٢٥ ملجم بين يوم وآخر)	٢٥ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين)	١٠٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين) (الجرعة اليومية القصوى ٢٠٠ ملجم)
ب) العلاج المصاحب بالعقاقير المنشطة لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد لدى مرضى لا يتناولون المثبطات كڤالپروات. هذا النظام لاعطاء الجرعة يجب اتباعه مع: الفينيتوين الكاربامازيپاين الفينوباربيتون الپريميدون أو مع منشطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»)	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	١٠٠ ملجم (بجرعتين مجزأتين)	٢٠٠ ملجم (بجرعتين مجزأتين)	٣٠٠ ملجم في الاسبوع السادس بزيادة الى ٤٠٠ ملجم في اليوم اذا دعت الضرورة في الاسبوع السابع (بجرعتين مجزأتين)
جـ) العلاج الاحادي بلاميكتال أو بعلاج مصاحب لدى مرضى يتناولون الليثيوم، أو البيوپروپيون، والأولانزاپاين، والأوكسكاربازيپاين، أو عقاقير أخرى معروفة بأنها لاتؤثر تأثيرًا ملموسًا الى تنشيط أو تثبيط تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد.	٢٥ ملجم (مرة واحدة في اليوم)	٥٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين)	١٠٠ ملجم (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين)	٢٠٠ ملجم (الحدود ١٠٠ – ٤٠٠ ملجم) (مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين)
ملاحظة: حينما لا يعرف مدى تداخل خواص التفاعل الحيوي على العقار لدى المرضى الذين يتناولون عقاقير مؤثرة على الذهن مع اللاموتريجين، يجب اتباع نفس الزيادات الموصى بها للجرعة التي يوصى بها للاميكتال مع ڤالپروات المصاحب.				

** تتغيّر جرعة التثبيت المطلوبة حسب الاستجابة الاكلينيكية.

أ) العلاج المصاحب بالعقاقير المثبطة لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كڤالپروات:

الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٢٥ ملجم بين يوم وآخر لمدة اسبوعين، يليها ٢٥ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين. يجب زيادة الجرعة الى ٥٠ ملجم مرة واحدة في اليوم (أو بجرعتين مجزأتين) في الاسبوع الخامس. الجرعة الاعتيادية المطلوبة لتحقيق استجابة مُثلى هي ١٠٠ ملجم/يوم تعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين. إلا أنه يمكن زيادة الجرعة الى جرعة يومية قصوى مقدارها ٢٠٠ ملجم، حسب الاستجابة الاكلينيكية.

ب) العلاج المصاحب بمنشطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد لدى مرضى لا يتناولون المثبطات كڤالپروات:

يجب اتباع هذا النظام لاعطاء الجرعة مع الفينيتوين، والكاربامازيپاين، والفينوباربيتون، والپريميدون، والعقاقير الأخرى المعروفة بتنشيطها لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر «التفاعلات العقاقيرية»).

الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٥٠ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين، تليها ١٠٠ ملجم في اليوم تُعطى بجرعتين مجزأتين لمدة اسبوعين. يجب زيادة الجرعة الى ٢٠٠ ملجم/يوم تعطى بجرعتين مجزأتين في الاسبوع الخامس. يجوز زيادة الجرعة في الاسبوع السادس الى ٣٠٠ ملجم/يوم تعطى بجرعتين مجزئتين. إلا أن الجرعة الاعتيادية المطلوبة لتحقيق استجابة مُثلى هي ٤٠٠ ملجم/يوم تُعطى بجرعتين مجزأتين، ويجوز اعطاؤها من الاسبوع السابع.

جـ) العلاج الاحادي بلاميكتال أو بعلاج مصاحب لدى مرضى يتناولون الليثيوم، أو البيوپروپيون، أو الأولانزاپاين، أو الأوكساكربازيپاين، أو عقاقير أخرى معروفة بأنها لاتؤثر تأثيراً ملموسًا على تنشيط أو تثبيط تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد:

الجرعة الأولية من لاميكتال هي ٢٥ ملجم مرة واحدة في اليوم لمدة اسبوعين، يليها ٥٠ ملجم مرة واحدة في اليوم (أو بجرعتين مجزأتين) لمدة اسبوعين. يجب زيادة الجرعة الى ١٠٠ ملجم/يوم في الاسبوع الخامس (مرة واحدة يوميًا أو بجرعتين مجزأتين). الجرعة الاعتيادية المطلوبة لتحقيق استجابة مُثلى هي ٢٠٠ ملجم/ يوم تُعطى مرة واحدة في اليوم أو بجرعتين مجزأتين. إلا أنه تم استعمال ما يتراوح من ١٠٠ الى ٤٠٠ ملجم في تجارب اكلينيكية.

بمجرد التوصل الى جرعة التثبيت الاستمرارية اليومية المطلوبة، يجوز وقف العقاقير الأخرى المؤثرة على الذهن على النحو المدرج في جدول الجرعات أدناه (انظر جدول ٤).

الجدول ٤: جرعة التثبيت الاستمرارية اليومية الاجمالية لدى المصابين باعتلال القطبين بعد وقف العقاقير المصاحبة المؤثرة على الذهن أو المضادة للصرع.

النظام العلاجي	الاسبوع ١	الاسبوع ٢	الاسبوع ٣ فصاعداً*
(أ) بعد وقف مثبطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كڤالپروات	ضعف جرعة التثبيت دون أن تتجاوز ١٠٠ ملجم خلال أسبوع، أي أن جرعة التثبيت المطلوبة ١٠٠ ملجم / يوم تزداد في الاسبوع الأول الى ٢٠٠ ملجم / يوم	استمرار هذه الجرعة (٢٠٠ ملجم /يوم) (بجرعتين مجزأتين)	
(ب) بعد وقف منشطات تحويل للاموتريجين الى جلوكيورونايد حسب الجرعة الأصلية. يجب اتباع هذا النظام لاعطاء الجرعة مع: الفينيتوين الكاربامازيپاين الفينوباربيتون الپريميدون أو مع منشطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»)	٤٠٠ ملجم	٣٠٠ ملجم	٢٠٠ ملجم
	٣٠٠ ملجم	٢٢٥ ملجم	١٥٠ ملجم
	٢٠٠ ملجم	١٥٠ ملجم	١٠٠ ملجم
(جـ) بعد وقف عقاقير أخرى مؤثرة على الذهن أو مضادة للصرع لدى مرضى لايتناولون مقادير ملموسة من منشطات أو مثبطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (بما في ذلك الليثيوم، البيوبروبيون والأولانزاپاين والأوكسكاربازيپاين)	استمرار الجرعة المطلوبة التي تم تحقيقها في تصعيد الجرعة (٢٠٠ ملجم / يوم) (بجرعتين مجزأتين) (ما يتراوح من ١٠٠ الى ٤٠٠ ملجم)		
ملاحظة: حينما لا يعرف مدى تداخل خواص التفاعل الحيوي على العقار لدى المرضى الذين يتناولون عقاقير مؤثرة على الذهن مع اللاموتريجين، يجب اتباع نفس النظام العلاجي الموصى به للاميكتال مع ڤالپروات المصاحب.			

*يجوز زيادة الجرعة الى ٤٠٠ ملجم/يوم حسب الحاجة.

(أ) بعد وقف العلاج المصاحب بمثبطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، ڤالپروات مثلاً

يجب زيادة الجرعة من لاميكتال الى ضعف جرعة التثبيت الأصلية المطلوبة وابقاؤها بهذا المقدار بمجرد الانتهاء من ڤالپروات.

(ب) بعد وقف العلاج المصاحب بمنشطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد اعتماداً على الجرعة الاستمرارية الأصلية. هذا النظام الدوائي يجب اتباعه مع الفينيتوين والكاربامازيپاين والفينوباربيتون والپريميدون أو عقاقير أخرى معروفة بأنها تنشط تحويل لاميكتال الى الجلوكيورونايد (انظر «التفاعلات العقاقيرية»).

يجب تخفيض الجرعة من لاميكتال تدريجيًا الى مدى ٣ أسابيع في الوقت الذي يجري فيه وقف منشط التحويل الى جلوكيورونايد.

(جـ) بعد وقف العلاج المصاحب بعقاقير أخرى مؤثرة على الذهن أو مضادة للصرع ليس لها خواص تفاعل حيوي على العقار يستحق الذكر مع لاميكتال، كالليثيوم، أو البيوپروپيون ، أو الأولانزاپاين، أو الأوكسكاربزيپاين.

الجرعة المطلوبة التي تتحقق بموجب هذا البرنامج لتصعيد الجرعة يجب ابقاء استمراريتها طيلة المدة الذي يتم فيها وقف الدواء الآخر.

تعديل الجرعة اليومية من لاميكتال لدى مرضى مصابين باعتلال القطبين بعد إضافة أدوية أخرى.

لاتتوفر خبرة اكلينيكية بتعديل الجرعة اليومية من لاميكتال بعد إضافة أدوية أخرى. ولكن، حسب دراسات التفاعل العقاقيري، يمكن وضع التوصيات التالية (انظر جدول ٥, أدناه):

جدول ٥: تعديل الجرعة اليومية من لاميكتال لدى مرضى مصابين باعتلال القطبين بعد إضافة أدوية أخر.

النظام العلاجي	جرعة التثبيت الحالية من لاميكتال (ملجم/يوم)	الاسبوع ١	الاسبوع ٢	الاسبوع٣ فصاعداً*
(أ) إضافة مثبطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كڤالپروات مثلاً، اعتمادًا على الجرعة الأصلية من **لاميكتال**	٢٠٠ ملجم	١٠٠ ملجم	هذه الجرعة تستمر (١٠٠ ملجم/يوم)	
	٣٠٠ ملجم	١٥٠ ملجم	هذه الجرعة تستمر (١٥٠ ملجم/يوم)	
	٤٠٠ ملجم	٢٠٠ ملجم	هذه الجرعة تستمر (٢٠٠ ملجم/يوم)	
(ب) اضافة منشطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد لدى مرضى لا يتناولون الڤالپروات ، وحسب الجرعة الأصلية من **لاميكتال**. هذا النظام لإعطاءالجرعة يجب اتباعه مع: الفينيتوين الكاربامازيپاين الفينوباربيتون الپريميدون أو منشطات أخرى لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد (انظر «**التفاعلات العقاقيرية**»)	٢٠٠ ملجم	٢٠٠ ملجم	٣٠٠ ملجم	٤٠٠ ملجم
	١٥٠ ملجم	١٥٠ ملجم	٢٢٥ ملجم	٣٠٠ ملجم
	١٠٠ ملجم	١٠٠ ملجم	١٥٠ ملجم	٢٠٠ ملجم
(جـ) اضافة عقاقير أخرى مؤثرة على الذهن أو مضادة للصرع ليس لها خواص للتفاعل الحيوي على العقار مع **لاميكتال**، مثل الليثيوم، والبيوپروپيون، والأولانزاپاين، والأوكسكاربازيپاين		تستمر الجرعة المطلوبة التي تم تحقيقها في تصعيد الجرعة (٢٠٠ ملجم/يوم) (ما بين ١٠٠ و ٤٠٠ ملجم)		
ملاحظة: حينما لا يعرف مدى تداخل خواص التفاعل الحيوي على العقار لدى المرضى الذين يتناولون عقاقيرمؤثرة على الذهن مع لاميكتال، يجب اتباع النظام العلاجي الموصى به للاميكتال مع ڤالپروات المصاحب				

وقف لاميكتال لدى مرضى مصابين باعتلال القطبين

في تجارب اكلينيكية، لم تحدث أي زيادة في تكرار أو شدة أو نوع الأحداث غير المستحبة بعد وقف لاميكتال فجأةً، مقارنةً بالدواء الوهمي. لذلك، يجوز للمرضى وقف لاميكتال دون تخفيض تدريجي للجرعة.

الأطفال (الذين تقل أعمارهم عن ١٨ سنة)

لم يتم تقييم سلامة أو فاعلية لاميكتال في حالات اعتلال القطبين لدى المرضى من هذا السن، لذلك، لاميكتال لا يُستعمل في علاج اعتلالات القطبين (الهوس الاكتئابي) لدى الأطفال دون الثامنة عشرة من العمر.

توصيات عامة لتحديد الجرعة من لاميكتال لدى فئات خاصة من المرضى

السيدات اللواتي يتناولنَ عقاقير هرمونية لمنع الحمل

(أ) البدء باعطاء لاميكتال لمريضات تتناولن عقاقير هرمونية لمنع الحمل:

رغم أنه تبين أن عقاراً مانعاً للحمل عن طريق الفم يزيد من إزاحة اللاموتريجين (أنظر «**تحذيرات واحتياطات**» و «**التفاعلات العقاقيرية**»)، لايلزم اجراء أي تعديلات للتوصيات الخاصة بتصعيد الجرعة من لاميكتال لمجرد استعمال العقاقير الهرمونية المانعة للحمل لوحدها. تصعيد الجرعة يجب أن يلتزم بالارشادات العامة الموصى بها على أساس ما اذا كان اللاموتريجين يضاف الى مثبط لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كڤالپروات مثلاً؛ أو اذا ما كان لاميكتال يضاف الى منشط لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد، كالكاربامازيپاين، أو الفينيتوين، أو الفينوباربيتال، أو الپريميدون، أو الريفامپين؛ أو ما اذا كان لاميكتال يضاف عند عدم وجود ڤالپروات أو الكاربامازيپاين، أو الفينيتوين أو الفينوباربيتال أو الپريميدون أو الريفامپيسين (انظر جدول ١ بشأن الصرع و جدول ٣ بخصوص مرضى اعتلال القطبين).

(ب) البدء بعقاقيرهرمونية مانعة للحمل لدى مريضات تتناولن جرعات استمرارية من لاميكتال ولا تتناولنَ منشطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد:

قد يلزم زيادة الجرعة الاستمرارية من لاميكتال بمقدار أقصاه ضعف الجرعة حسب الاستجابة الاكلينيكية للمريضة (انظر «**تحذيرات و احتياطات**» و «**التفاعلات العقاقيرية**»).

(جـ) وقف العقاقير الهرمونية المانعة للحمل لدى مريضات تتناولن جرعات استمرارية من لاميكتال ولاتتناولن منشطات تحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد:

قد يلزم تخفيض الجرعة الاستمرارية من لاميكتال بمقدار يصل الى ٥٠٪ حسب الاستجابة الاكلينيكية للمريضة (أنظر «**تحذيرات و احتياطات**» و «**التفاعلات العقاقيرية**»).

المسنون (الذين تزيد اعمارهم عن ٦٥ سنة)

لا يلزم اجراء أي تعديل في الجرعة الواردة في الجدول الزمني الموصى به.

خواص التفاعل الحيوي للاميكتال لدى الفئة من هذا السن لاتختلف اختلافاً كبيراً عنها لدى فئة الكبار غير المسنين.

ضعف وظيفة الكبد

الجرعات الأولية والمتزايدة والاستمرارية يجب تخفيضها عموماً بنسبة٥٠٪ لدى مرضى مصابين بضعف معتدل (تشايلد-پيو درجة B) و ٧٥٪ بضعف شديد (تشايلد-پيو درجة C) في وظيفة الكبد. الجرعات المتزايدة والاستمرارية يجب تعديلها حسب الاستجابة الاكلينيكية (انظر «خواص التفاعل الحيوي للعقار»).

ضعف وظيفة الكلى

يجب مراعاة الحذر عند اعطاء لاميكتال لمرضى ضعف وظيفة الكلى. للمرضى المصابين بالمرحلة النهائية من فشل الكلى، يجب تقدير الجرعة الأولية من لاميكتال على أساس النظام العلاجي بالعقاقير المضادة للصرع التي يتناولها المرضى؛ الجرعات الاستمرارية المخفضة قد تكون مؤثرة بالنسبة لمرضى مصابين بضعف بالغ في وظيفة الكلى (أنظر «**تحذيرات و احتياطات**»). للمزيد من المعلومات التفصيلية عن خواص التفاعل الحيوي للعقار، (أنظر «**خواص التفاعل الحيوي للعقار**»).

نواهي الاستعمال

أقراص لاميكتال و أقراص "ليكوِيتاب" لا يجوز إعطاؤها لأفراد معروفين بشدة حساسيتهم للاموتريجين أو لأيٍ من مكونات المستحضر.

تحذيرات و احتياطات

الطفح الجلدي

وردت تقارير عن ردود فعل جلدية غير مستحبة، طرأت عموماً في غضون الأسابيع الثمانية الأولى بعد بدء العلاج بلاميكتال. أغلب حالات الطفح خفيفة وتزول بذاتها، أما حالات الطفح الخطيرة التي تحتاج الى العلاج في المستشفى ووقف لاميكتال ورد ذكرها أيضاً. ردود الفعل هذه اشتملت أساساً على طفح هدد بالوفاة كمتلازمة ستيفنز جونسون (SJS) والموات السمي لخلايا البشرة (TEN) (أنظر «**ردود الفعل غير المستحبة**»).

لدى الكبار الذين اشتركوا في دراسات استخدمت التوصيات الحالية بمقادير الجرعة من لاميكتال، كان نشوء الطفح الجلدي الخطير لدى ١ في ٥٠٠ على وجه التقريب لدى مرضى الصرع. نصف هذه الحالات تقريباً ورد ذكرها في التقارير على هيئة متلازمة ستيفنز جونسون (SJS) (١ في ١٠٠٠). في تجارب اكلينيكية، لدى مرضى اعتلال القطبين، كان نشوء الطفح الخطير لدى ١ في ١٠٠٠ تقريباً.

الطفح الجلدي الخطير لدى الأطفال هواكثراحتمالاً مما هوالحال لدى الكبار.

المعطيات المتوفرة من عدد من الدراسات تشير الى أن نشوء الطفح المصاحب للعلاج في المستشفى لدى الأطفال المصابين بالصرع هو من ١ في ٣٠٠ الى ١ في ١٠٠.

لدى الأطفال، ظهور الطفح في البداية يمكن الالتباس به كعدوى. على الأطباء النظر في إمكانية ردود فعل للعقار لدى أطفال تنشأ لديهم أعراض الطفح والحمى أثناء الأسابيع الثمانية الأولى من العلاج.

اضافة الى ذلك، إن احتمال مخاطر الطفح بوجهٍ عام يقترن غالباً على ما يبدو بما يلي:

- جرعات أولية عالية من لاميكتال وتجاوز الجرعات المتصاعدة الموصى بها للعلاج بلاميكتال (أنظر «**الجرعة والاعطاء**»).
- استعمال ڤالپروات في نفس الوقت (أنظر «**الجرعة والاعطاء**»).

يجب أيضاً مراعاة الحذر عند علاج مرضى أُصيبوا من قبل بفرط الحساسية أو الطفح بسبب عقاقير أخرى مضادة للصرع، نظراً لأن تردد الطفح غير الجدّي بعد العلاج بلاميكتال كان ثلاثة أضعاف تقريباً أعلى لدى هؤلاء المرضى مقارنةً بالذين لم يعانوا من ردود الفعل هذه.

يجب تقدير حالة جميع المرضى (الكبار والأطفال) الذين ينشأ لديهم طفح، وذلك في الحال، ووقف لاميكتال فوراً، إلا اذا كان من الواضح ان الطفح لا علاقة له بالعقار.

يوصى بعدم البدء باعطاء لاميكتال مجدداً لمرضى انقطعوا عنه بسبب طفح صاحب العلاج بلاميكتال سابقاً إلا اذاكانت الفائدة المتاحة تفوق المخاطر بشكل واضح.

ورد أيضاً ذكر الطفح كجزء من متلازمة فرط الحساسية التي تقترن بنمط متغاير من الأعراض الجهازية، من جملتها حمى واعتلال العقد اللمفية، واديما الوجه، وشذوذات في الدم والكبد والتهاب السحايا العقيم (أنظر «**ردود الفعل غير المستحبة**»). وهذه المتلازمة تتمثل في نطاق واسع من الشدة الاكلينيكية، ويجوز نادرا أن تؤدي الى تخثر وعائي منتشر (DIC) وفشل في وظائف العديد من الأعضاء. ومن المهم الملاحظة أن الظواهر المبكرة لشدة الحساسية (كالحمى واعتلال العقد اللمفية مثلاً) يجوز أن تكون متواجدة حتى وإن لم يظهر الطفح. اذا كانت هذه الدلائل والأعراض متواجدة، يجب تقدير حالة المريض فوراً ووقف لاميكتال اذا لم تثبت سببيات بديلة.

وحدث التعافي من التهاب السحايا العقيم عند سحب العقار في معظم الحالات، ولكن ظهر مرة أخرى عند التعرض مجددًا للاموتريجين في عدد من الحالات. وقد ترتب على التعرض مجددًا للعقار عودة الأعراض بسرعة وبحدة أكبر في حالات كثيرة. ولهذا يجب عدم العودة لاستخدام لاموتريجين مع المرضى الذين توقفوا عنه من قبل لأنه سبب لهم الإصابة بالتهاب السحايا العقيم.

مخاطر الانتحار

قد تطرأ اعراض الاكتئاب و/أو اضطراب القطبين لدى مرضى الصرع، كما توجد أدلة أن مرضى الصرع واضطراب القطبين يتعرضون للمزيد من مخاطر الانتحار.

خمسة و عشرون الى ٥٠٪ من المرضى المصابين بمرض الاكتئاب والهوس (ما يُعرف بالاضطراب ذي القطبين) يحاولون الانتحار مرة واحدة على الأقل، وقد يعانون من تدهور في اعراضهم الاكتئابية و/أو نشوء أفكار و سلوكيات انتحارية سواءً كانوا يتناولون الأدوية لمرض الاكتئاب والهوس أم لا، بما في ذلك اللاموتريجين.

ذكرت تقارير أفكارا انتحارية وسلوكاً انتحاري لدى مرضى عولجوا بمستحضرات AED في بضعة حالات، بما في ذلك الصرع واضطراب القطبين. كما أظهرت اختبارات تحليلية عشوائية ضابطة بالدواء الوهمي لمستحضرات AED (من جملتها اللاموتريجين) زيادة صغيرة في مخاطر التفكير والسلوك الانتحاري. أما آلية هذا الخطر فهي غير معروفة، والمعطيات المتوفرة لا تستبعد امكانية زيادة هذا الخطر بالنسبة للاموتريجين.

لذلك يجب مراقبة المرضى تحسباً لعلامات التفكير والسلوك الانتحاري. يجب نصح المرضى (والمكلفين برعايتهم) بطلب الاستشارة الطبية اذا ظهرت علامات التفكير أو السلوك الانتحاري.

التدهور الاكلينيكي في اضطراب القطبين

المرضى الذين يتلقون اللاموتريجين لعلاج الاكتئاب والهوس يجب أن تجري مراقبتهم عن كثب تحسباً للتدهور الاكلينيكي (بما في ذلك نشوء أو تطور أعراض جديدة) وللميول الانتحارية، على الأخص في بداية دورة العلاج، أو وقت تغيير الجرعة. بعض المرضى، كالذين لديهم سلوك أو تفكير انتحاري، والشباب، والمرضى الذين تظهر لديهم درجة ملحوظة من التفكير الانتحاري قبل بدء العلاج، يجوز أن يكونوا اكثر عرضةً للأفكار الانتحارية أو المحاولات الانتحارية، ويجب أن يتلقوا مراقبة حريصة أثناء العلاج.

المرضى (والذين يتولون رعايتهم) يجب توعيتهم حول ضرورة المراقبة تحسباً لأي تدهور في حالتهم (بما في ذلك تطور أعراض جديدة) و/أو نشوء تفكير/ سلوك انتحاري أو أفكار لإلحاق الأذى بالذات، كما يجب أن يطلبوا استشارة طبية حالما تظهر هذه الأعراض.

يجب النظر في تغيير النظام العلاجي، بما في ذلك ربما وقف الدواء، لدى مرضى يعانون من تدهور اكلينيكي (ربما في ذلك تطور أعراض جديدة) و/أو نشوء تفكير/سلوك انتحاري، على الأخص اذا كانت هذه الأعراض شديدة أو فجائية في حدوثها، أو لم تكن جزءاً من الأعراض الظاهرة على المريض.

العقاقير الهرمونية المانعة للحمل

تأثيرات العقاقير الهرمونية المانعة للحمل على فاعلية اللاميكتال:

اتضح من اعطاء الاثينيلوئسترادايول والليڤونورجيستريل (٣٠ ميكروجرام / ١٥٠ ميكروجرام) معاً أن هذا الازدواج يزيد من ازالة اللاموتريجين بما يقرب من ضعف المعدل، مما يؤدي الى نقصان مستويات اللاموتريجين (أنظر «**التفاعلات العقاقيرية**»). بعد تقدير الجرعة، قد تدعو الحاجة في معظم الحالات الى جرعات استمرارية أعلى من اللاموتريجين (بما قد يصل الى ضعف الجرعة) لتحقيق استجابة علاجية قصوى. لدى السيدات اللواتي لم يتناولن من قبل منشطاً لتحويل اللاموتريجين الى جلوكيورونايد ويتناولن عقاراً هرمونيا مضاداً للحمل يشتمل على دواء غير نشط لمدة اسبوع واحد («اسبوع خالٍ من الحبة») ستطرأ زيادات تدريجية عابرة على مستويات اللاموتريجين أثناء الاسبوع الذي يكون فيه الدواء غير نشط. وتكون هذه الزيادات اكثرعند اجراء زيادات في جرعة اللاموتريجين في الأيام التي تسبق أو أثناء الاسبوع الخالي من الدواء النشط.

للاطلاع على التعليمات الخاصة بتحديد الجرعة، انظر "التوصيات العامة لتحديد الجرعة من لاميكتال لدى فئات خاصة من المرضى، الجرعة والاعطاء".

على الأطباء أن يتعاملوا بشكل اكلينيكي مناسب مع السيدات اللواتي يبدأنَ أو يوقفنَ المستحضرات الهرمونية المانعة للحمل أثناء العلاج بلاميكتال، وقد يلزم اجراء تعديلات في الجرعة من اللاموتريجين.

لم تُدرس بعد طرق أخرى للعلاج بمستحضرات مانعة للحمل عن طريق الفم و HRT، وإن كانت قد تؤثر بشكل مماثل على أبعاد خواص التفاعل الحيوي للاموتريجين.

تأثيرات لاميكتال على فاعلية المستحضرات الهرمونية المانعة للحمل:

تَبين من دراسة للتفاعلات العقاقيرية لدى ١٦ من المتطوعين الأصحاء أنه عند اعطاء اللاموتريجين والمستحضرات الهرمونية المانعة للحمل (الايثينيل أوسترادايول/ليڤونورجيستريل) معاً، تحدث زيادة بسيطة في ازاحة الليڤونورجيستريل وتغييرات في مستوى FSH و LH في المصل (أنظر «**التفاعلات العقاقيرية**»). وتأثير هذه التغييرات على النشاط المبيضي للمبيض غير معروف. على أنه لا يمكن استبعاد امكانية نقصان تأثير المستحضر المانع للحمل بنتيجة هذه التغييرات في بعض المريضات اللواتي يتناولن مستحضرات هرمونية مع لاميكتال. لذلك يجب توعية هؤلاء المريضات بضرورة الابلاغ عن التغييرات في نمط الدورات الحيضية، كالنزف في غير وقته.

تأثير لاموتريجين على ركائز الناقل الكاتيوني العضوي٢ (OTC 2)

لاموتريجين مثبط للإفراز الأنبوبي الكلوي من خلال بروتينات OCT 2 (انظر التفاعلات العقاقيرية). وقد يؤدي هذا إلى زيادة في تركيز بعض العقاقير في البلازما، التي تُفرز بنسبة كبيرة من خلال هذا السبيل. لا يُوصى بإعطاء لاموتريجين في نفس الوقت مع ركائز OCT 2 ذات مؤشر الأمان النسبي الضيق، مثل الدوفيتيليد

ريداكتاز الدايهيدروفولات

اللاموتريجين مثبط ضعيف لريداكتاز الدايهيدروفولات، ولذلك هناك امكانية تداخله مع تمثيل الفولات خلال العلاج الطويل الأجل. إلا أنه أثناء اعطاء الجرعة مدة طويلة لمرضى من البشر، لاميكتال لم يتسبب في حدوث تغييرات ملموسة في تركيز الهيموجلوبين،أو متوسط حجم الخلايا، أو تركيزات الفولات في المصل أو خلايا الدم الحمراء وذلك لمدة وصلت الى سنة واحدة،أو تركيزات الفولات في خلايا الدم الحمراء لمدة وصلت الى خمسة أعوام.

فشل وظيفة الكلى

في الدراسات التي جرت على جرعة مفردة لدى مرضى في المرحلة الأخيرة من الفشل الكلوي، لم تتغير تركيزات اللاموترجين في البلازما بشكل ملموس. إلا أنه من المتوقع أن يحصل تراكم الجلوكيورونايد بعد عملية التمثيل؛ لذلك يجب مراعاة الحذر في علاج مرضى مصابين بفشل كلوي.

المرضى الذين يتناولون مستحضرات أخرى تحتوي على اللاموتريجين

أقراص لاميكتال وأقراص "ليكوِيتاب" لايجوز اعطاؤها لمرضى يجري علاجهم حالياً بأي مستحضر آخر يحتوي على اللاموترويجين بدون استشارة الطبيب .

الصرع

كشأن العقاقير الأخرى المضادة للصرع، فإن وقف لاميكتال فجأة قد يثير تعاود النوبات. إذا لم تتطلب دواعي القلق على سلامة المريض(كالطفح مثلاً) وقفا فجائيا، يجب إنقاص الجرعة من لاميكتال تدريجياعلى مدى اسبوعين.

هناك تقارير طبية ذكرت أن النوبات التشنجية الشديدة، بما في ذلك حالة الصرع المستمر قد تؤدي الى التهاب العضل المخطط، و خلل وظيفي في عدة أعضاء وتخثر وعائي منتشر، أحياناً ينتهي بالوفاة. حدثت حالات مماثلة صاحبت استعمال لاميكتال.

اعتلال القطبين (الهوس الاكتئابي)

الأطفال و المراهقون (دون الثامنة عشرة من العمر)

العلاج بالعقاقير المضادة للاكتئاب تصحبها زيادة في خطر التفكير بالانتحاروالسلوك الانتحاري لدى الأطفال و المراهقين المصابين باعتلال اكتئابي جسيم وغيره من الاضطرابات النفسية.

التفاعلات العقاقيرية

ناقلات الجلوكيورونيل–UDP تم تمييزها باعتبارها هي المسؤولة عن تمثيل اللاموتريجين. لا يوجد دليل على أن اللاموتريجين يسبب تنشيط أو تثبيط ملموس اكلينيكياً للأنزيمات التى تعمل على تمثيل العقاقير المؤكسدة للكبد، ويُستبعد حدوث تفاعلات بين اللاموتريجين والعقاقير التى يتم تمثيلها بواسطة انزيمات سيتوكرومP450. اللاموتريجين يجوز أن يحث على تمثيل ذاته،إلا أن التأثير بسيط ولا يُرجح أن يؤدي الى عواقب اكلينيكية بالغة الأثر.

جدول ٦:تأثيرات العقاقير الأخرى على تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد.

العقاقير التي تُثبط تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد الى درجة ملموسة	العقاقير التي تُنشط تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد الى درجة ملموسة	العقاقير التى لا تُثبط أو تُنشط الى درجة ملموسة تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد
ڤالپروات	الكاربامازيپاين	الليثيوم
	فينيتوين	البيوپروپيون
	پريميدون	الأولانزاپاين
	فينوباربيتون	الأوكسكاربازيپاين
	ريفامپيسين	فيلبامات
	ايثينيل أوسترادايول/ليڤونورجيستريل معاً *	ليڤيتايراسيتام
	لوپيناڤير/ريتوناڤير	جاباپنتين
	أتازاناڤير/ريتوناڤير	پريجابالين
	مزيج من إثينيل استراديول/ الليفونورجيستريل*	توپيرامات
		زونيساميد
		الأريپيپرازول

* لم تُدرس العقاقير الأخرى المانعة للحمل عن طريق الفم و العلاج بـHRT،و إن كانت قد تؤثر بشكل مماثل على أبعاد خواص التفاعل الحيوي للاموتريجين.

التفاعلات العقاقيرية التي تشتمل على العقاقير المضادة للصرع (انظر «الجرعة و الاعطاء»)

ڤالپروات،الذي يُثبّط تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد يقلّل من تمثيل اللاموتريجين و يزيد من متوسط العمر النصفي للاموتريجين بمقدار الضعف تقريباً.

هناك بعض العقاقير المعينة المضادة للصرع (كالفينيتوين والكاربامازيپاين والپريميدون)التي تنشط الانزيمات الكبدية الممثّلة للعقاقير،تحث على تحويل اللاموتريجين الى الجلوكيورونايد في عملية التمثيل و تساعد على تمثيل اللاموتريجين.ذكرت تقارير أحداثاً طرأت على الجهاز العصبي المركزي بما في ذلك دوخة ورنح وازدواج الرؤية و غشاوة الرؤية و غثيان لدى مرضى يتناولون الكاربامازيپاين بعدالبدء باستعمال لاميكتال. هذه الأحداث تزول عادة عند تخفيض جرعة الكاربامازيپاين. شوهد تأثير مماثل أثناء دراسة جرت على اللاموتريجين و الأوكسكاربازيپاين لدى كبار من المتطوعين الأصحاء، إلا أنه لم تجرِ أي تحريات في تخفيض الجرعة.

رغم أنه ورد ذكر تغييرات في تركيزات عقاقير أخرى مضادة للصرع في البلازما، إلا أن الدراسات التي جرت تحت المراقبة لم يتبين منها أي دليل على أن اللاموتريجين يؤثر على تركيزات عقاقير مصاحبة مضادة للصرع في البلازما. وتشير أدلة الدراسات المعملية الى أن اللاموتريجين لا يزيح العقاقير الأخرى المضادة للصرع من مواضع الارتباط بالبروتين.

في دراسة جرت على كبار من المتطوعين الأصحاء باستعمال جرعات مقدارها ٢٠٠ ملجم لاموتريجين و ١٢٠٠ ملجم اوكسكاربازيپاين، لم يغير الأوكسكاربازيپاين تمثيل اللاموتريجين، واللاموتريجين لم يغير تمثيل الأوكسكاربازيپاين.

في دراسة جرت على متطوعين من الأصحاء، لم يكن لاعطاء فيلبامات (١٢٠٠ ملجم مرتين يومياً) مع اللاموتريجين في نفس الوقت (١٠٠ ملجم مرتين يومياً لمدة ١٠أيام) على ما يبدو أي تأثيرات اكلينيكية ذات مغزى على السيرة العقاقيرية للاموتريجين.

استناداً الى تحليل رجعي للمستويات في البلازما لدى مرضى تلقوا اللاموتريجين مع وبدون الجاباپنتين، يبدو أن الجاباپنتين لا يغير الإزاحة الظاهرة للاموتريجين.

التفاعلات العقاقيرية المتاحة بين الليڤيتايراسيتام و اللاموتريجين تم تقديرها بتقييم تركيزات كل من العقارين في المصل أثناء التجارب الاكلينيكية بالدواء الوهمي.

تشير هذه المعطيات الى أن اللاموتريجين لا يؤثر على المسيرة العقاقيرية لليڤيتايراسيتام وأن الليڤيتايراسيتام لا يؤثر على المسيرة العقاقيرية للاموتريجين.

تركيزات اللاموتريجين بالبلازما في الحالة الثابتة لم تتأثر بإعطاء البريجاباللين المصاحب (٢٠٠ملجم ٣ مرات يومياً). لا توجد تفاعلات عقاقيرية حركية بين اللاموتريجين و البريجاباللين .

التوپيرامات لم يؤدِّ الى أي تغيير في تركيزات اللاموتريجين في البلازما. اعطاء اللاموتريجين أدى الى زيادة بنسبة ١٥٪ في تركيزات التوپيرامات.

في دراسة لمرضى الصرع، لم يكن لاعطاء الزونيساميد (٢٠٠ الى٤٠٠ ملجم/يوم) في نفس الوقت مع اللاموتريجين (١٥٠ الى٥٠٠ ملجم/يوم) لمدة ٣٥ يوماً أي تأثير ملموس على حركية اللاموتريجين.

التفاعلات التي تشتمل على عقاقير أخرى تتعلق بالنشاط النفساني (انظر «الجرعة و الاعطاء»).

ان خواص التفاعل الحيوي لليثيوم بعد ٢ جم من جلوكونات الليثيوم اللامائي أعطي مرتين يومياً لمدة ستة أيام لعشرين فرداً من الأصحاء لم تتغير باعطاء ١٠٠ ملجم/يوم من لاميكتال في نفس الوقت.

لم يكن لعدة جرعات من البيوپروپيون عن طريق الفم أي تأثيرات مهمة احصائياً على خواص التفاعل الحيوي على جرعة واحدة من لاميكتال لدى ١٢ فرداً،ولم تسبب إلا زيادة ضئيلة في المساحة تحت المنحنى لجلوكيورونايد اللاموتريجين.

في دراسة جرت على كبار من المتطوعين الأصحاء، قلل مقدار ١٥ ملجم أولانزاپاين من المساحة تحت المنحنى والتركيز الأقصى للاموتريجين بمعدل ٢٤٪ و ٢٠٪ على التوالي. لايُتوقع عموماً أن يكون لمثل هذا التأثير أهمية اكلينيكية. اللاموتريجين بمقدار ٢٠٠ ملجم لم يؤثر على خواص التفاعل الحيوي للأولانزاپاين.

لم يكن لجرعات متعددة من اللاموتريجين ٤٠٠ ملجم يومياً عن طريق الفم أي تأثير ملموس اكلينيكياً على السيرة العقاقيرية للجرعة الواحدة بمقدار ٢ ملجم رِسپيريدون لدى ١٤ من المتطوعين الأصحاء الكبار. بعد اعطاء الرسپيريدون ٢ ملجم مع اللاموتريجين ، ١٢ من ١٤ متطوعاً ذكر ميلاً للنعاس مقارنةً بـ ١ من ٢٠ عند اعطاء الرِسپيريدون وحده، ولم يذكر ذلك أحدٌ منهم عندما أعطي اللاموتريجين بمفرده.

في دراسة شملت ١٨مريضًا بالغًا يعانون من النوع الأول من اعتلال القطبين، يتناولون علاجًا مستقرًا من لاموتريجين(>/=١٠٠ملجم/يوميًا)، تمت زيادة جرعة الأريبيرازول من ١٠ملجم/يوميًا لتصل إلى ٣٠ملجم/يوميًا على مدار سبعة أيام مع الاستمرار عليه لمرة واحدة يوميًا لمدة سبعة أيام أخرى

وقد لوحظ انخفاض بنسبة ١٠٪ تقريبًا في المساحة تحت المنحنى والتركيز الأقصى للاموتريجين، إلا أن أثرًا بهذا الحجم لا يُتوقع أن تكون له أي تبعات سريرية.

في انبوبة المختبر اشارت تجارب التثبيط الى أن تكوُن الحصيلة الأولية لتمثيل اللاموتريجين وهي ٢-ن-جلوكيورونايد، لم يتأثر إلا قليلاً جداً بالحضانة المتزامنة مع الأميتريپتيلاين أو البيوپروپيون أو الكلونازيپام ، أو الفلوكسيتين، أو الهالوپيريدول، اللورازيپام. معطيات تمثيل البيوفيورالول من ميكروسوم الكبد البشري أشارت الى أن اللاموتريجين لا يقلل من ازاحة العقاقير التي تزال في الغالب بالانزيم CYP2D6. تشير نتائج التجارب المخبرية أيضاً الى أن ازاحة اللاموتريجين يُستبعد أن تتأثر بالكلوزاپاين أو الفينيلزاين أو الريسپيريدون أو السيرترالاين أو الترازودون.

التفاعلات التي تشتمل على العقاقير الهرمونية المانعة للحمل:

تأثير العقاقير الهرمونية المانعة للحمل على خواص التفاعل الحيوي للاموتريجين:

في دراسة جرت على ١٦ من المتطوعات، تسبب مقدار ٣٠ ميكروجرام ايثينيل أوسترادايول/١٥٠ ميكروجرام ليڤونورجسيتريل معاً في حبة مانعة للحمل عن طريق الفم في زيادة بمقدار الضعف تقريباً في ازاحة اللاموتريجين عن طريق الفم، مما أسفر عن نقصان بمعدل ٥٢٪ و ٣٩٪ في المساحة تحت المنحنى والتركيز الأقصى للاموتريجين على التوالي. ازدادت تركيزات اللاموتريجين في المصل تدريجياً في غضون الاسبوع الخالي من الدواء النشط (الاسبوع «الخالي من الحبة» مثلاً)، حيث كانت التركيزات المسبقة للجرعة في نهاية الاسبوع الخالي من الدواء النشط، في المتوسط، ضعف التركيزات التي حصلت أثناء العلاج المتزامن.

تأثير اللاموتريجين على خواص التفاعل الحيوي للعقاقير الهرمونية المانعة للحمل:

في دراسة جرت على ١٦ من المتطوعات، لم يكن للجرعة في الحالة الثابتة بمقدار ٣٠٠ ملجم لاموتريجين أي تأثير على خواص التفاعل الحيوي لعنصر الايثينيل أوسترادايول في حبة مختلطة مانعة للحمل عن طريق الفم. لوحظت زيادة بسيطة في الازاحة عن طريق الفم لعنصر الليڤونورجيستريل، أدى الى نقصان بمعدل ١٩٪ و ١٢٪ في المساحة تحت المنحني والتركيز الأقصى لليڤونورجيستريل على التوالي. أشار قياس FSH و LH والأسترادايول في المصل أثناء الدراسة الى بعض النقصان في كبت النشاط الهرموني في المبيض لدى بعض السيدات، رغم أن قياس الپروجيستيرون في المصل أشار الى عدم وجود أي دليل هرموني على التبويض في أي من الستة عشر سيدة. إن تأثير الزيادة البسيطة في ازاحة الليڤونورجيستريل والتغييرات في FSH و LH في المصل على نشاط التبويض المبيضي غير معروف (أنظر «**تحذيرات و احتياطات**»). لم تجرِ دراسة تأثيرات أي جرعات من اللاموتريجين عدا ٣٠٠ ملجم/يوم، ولم تجرِ دراسات لمستحضرات هرمونية انثوية أخرى.

التفاعلات التي تشتمل على أدوية أخرى

في دراسة جرت على عشرة متطوعين من الذكور أدى الريفامپيسين الى زيادة ازاحة اللاموتريجين ونقصان العمر النصفي للاموتريجين بسبب حث الانزيمات الكبدية المسؤولة عن التحويل الى الجلوكورونايد. لدى مرضى يتلقون علاج مصاحب بالريفامپيسين، يجب اتباع النظام العلاجي الموصى به للاموتريجين ومنشطات التحويل الى الجلوكورونايد في نفس الوقت (انظر «**الجرعة والاعطاء**»).

في دراسة جرت على متطوعين أصحاء، اعطاء اللوپيناڤير/ ريتوناڤير قلل الى النصف تقريباً تركيزات اللاموتريجين في البلازما، ربما بتنشيط التحويل الى الجلوكورونيك. لدى المرضى الذين يتلقون علاجاً باللوپيناڤير والريتوناڤير معاً، يوصى باتباع النظام العلاجي الموصى به للاموتريجين والعقاقير المصاحبة التي تنشط التحويل الى الجلوكورونيك.

وفي دراسة على متطوعين من البالغين الأصحاء، قلل تناول أتازانافير/ريتونافير (٣٠٠ملجم/ ١٠٠ملجم) من المساحة تحت المنحنى والتركيز الأقصى في البلازما للاموتريجين (جرعة واحدة ١٠٠ ملجم) بمتوسط ٣٢٪ و ٦٪على الترتيب

وتبين البيانات المستقاة من التقييم المعملي لتأثير لاموتريجين على الناقل OCT 2 أن لاموتريجين، وليس المستقلب (2) N - جلوكورنيد، له تأثير مثبط للناقل OCT 2عند مستويات قد تكون ذات دلالة إكلينيكية. وتثبت البيانات أن لاموتريجين مثبط أقوى من السيميتيدين للناقل OCT 2، حيث تبلغ قيم IC_{50} التركيز المثبط بمقدار النصف لكل منهما٥٣,٨ميكرومولار و ١٨٦ميكرومولار على الترتيب.

التفاعلات مع الاختبارات المعملية

تشير التقارير إلى تداخل لاموتريجين مع المقايسة المستخدمة في بعض اختبارات البول السريعة مما قد يؤدي إلى نتيجة إيجابية زائفة، وخاصة في اختبارات الفينسيكليدين(PCP). ويجب استخدام طريقة كيميائية بديلة أكثر تحديدًا لتأكيد النتيجة الإيجابية.

الحمل والارضاع

اعطاء اللاموتريجين لم تُضعف الخصوبة في الدراسات التناسلية التي جرت على الحيوان.

لا توجد خبرة بتأثير لاميكتال على الخصوبة لدى الانسان.

المعطيات التي وردت بعد التسويق من بضعة مكاتب لتسجيل حالات الحمل سجلت نتائج من ما يزيد عن ٢٠٠٠ سيدة تعرضت للعلاج بلاميكتال وحده أثناء الأشهر الثلاثة الأولى من الحمل. بوجه عام، هذه المعطيات لا تشير الى زيادة بالغة في احتمال خطر تشوهات خلقية كبرى، رغم أن معطيات من عدد محدود من التسجيلات ذكر زيادة في خطر تشوهات الفم المشقوق في حالات منفردة. ولم تبين دراسة ضابطة لعدة حالات أي زيادة في خطر الفم المشقوق مقارنةً بعيوب أخرى على التعرض للاموتريجين.

المعطيات عن استعمال لاميكتال في مجموعة من العقاقير غير كافية لتقدير ما اذا كان احتمال خطر التشويه المصاحب لعقاقير أخرى يتأثر باستعمال لاميكتال في نفس الوقت.

كشأن العقاقير الأخرى، لاميكتال لا يجوز استعماله أثناء الحمل إلا اذا كانت الفوائد المتوقعة تفوق المخاطر المحتملة.

التغيرات الفيزيولوجية أثناء الحمل قد تؤثر على مستويات و/أو التأثير العلاجي للاموتريجين. ذكرت بعض التقارير نقصان مستويات اللاموتريجين أثناء الحمل. يجب التأكد من التعامل الاكلينيكي المناسب مع الحبالى أثناء العلاج بلاميكتال.

ذكرت تقارير أن اللاموتريجين انتقل الى حليب الثدي في تركيزات متغايرة جداً، حيث وصلت مستويات اللاموتريجين الاجمالية لدى الرضع الى ٥٠٪ تقريباً من المستويات لدى الأم. لذلك، فلدى بعض الرضع بالرضاعة الطبيعية قد تصل تركيزات اللاموتريجين في المصل الى مستويات تنشأ عندها آثار عقاقيرية.

الفوائد المتاحة من الرضاعة الطبيعية يجب موازنتها إزاء المخاطر المتاحة من التأثيرات غير المستحبة التي قد يتأثر بها الرضيع.

التأثيرات على القدرة على قيادة السيارات وتشغيل الالات

اوضحت دراستان أجريتا على متطوعين أن تأثير لاميكتال على التنسيق الحركي الدقيق على الرؤية وحركات العين وميلان الجسم والتأثيرات التسكينية الذاتية، لم يختلف عن تأثير الدواء الوهمي. في تجارب اكلينيكية بلاميكتال، ورد ذكر أحداث غير مستحبة ذات طابع عصبي كالدوخة وازدواج الرؤية. لذلك يجب على المرضى أن يروا كيف يؤثر عليهم العلاج بلاميكتال قبل قيادة السيارات أو تشغيل الآلات.

الصرع

نظراً لوجود اختلاف بين فردٍ وآخر في الاستجابة لكل العلاج بالعقاقير المضادة للصرع، فعلى المرضى استشارة الطبيب بالتحديد حول القيادة والصرع.

ردود الفعل غير المستحبة

تنقسم التأثيرات غير المستحبة الى قسمين محددين وهما الصرع والهوس الاكتئابي، وذلك على أساس المعطيات المتوفرة حالياً. إلا أنه يتوجب الاستشارة بشأن كل من ردود الفعل هذه عند النظر في الأوجه الاجمالية لسلامة لاميكتال. ورد ذكرردود فعل غير مستحبة مستقاة من خلال مراقبة المرضى بعد تسويق الدواء في القسم الخاص بالصرع.

تم اتباع الطريقة التالية لتصنيف التأثيرات غير المستحبة:

شائعة جداً (> ١ / ١٠)، شائعة (> ١٠٠/١ ، < ١٠/١)،

غير شائعة (> ١٠٠٠/١، < ١٠٠/١)،

نادرة (> ١٠٠٠٠/١ ، < ١٠٠٠/١)،

نادرة جداً (< ١٠٠٠٠/١).

الصرع

اعتلالات الأنسجة الجلدية وتحت الجلدية

شائعة جداً: طفح جلدي.

نادرة: متلازمة ستيفنز جونسون.

نادرة جدّا: موات سمي في خلايا البشرة.

في تجارب اكلينيكية اضافية مزدوجة التعمية لدى الكبار، حدث طفح جلدي لدى ١٠٪ من المرضى الذين يتناولون لاميكتال ولدى ٥٪ من المرضى الذين يتناولون الدواء الوهمي. الطفح الجلدي أدى الى وقف العلاج بلاميكتال لدى ٢٪ من المرضى. ويظهر الطفح، بمظهر بُقعي حطاطي عادة وبوجهٍ عام خلال ثمانية أسابيع من بدء العلاج ويزول عند وقف لاميكتال (انظر «**تحذيرات و احتياطات**»)

في حالات نادرة، ورد ذكر حالات طفح جلدي من شأنها أن تهدد بالوفاة، من جملتها متلازمة ستيفنز جونسون والموات السمي لخلايا البشرة (متلازمة لايل).

ورغم أن أغلبية هذه الحالات تتعافى عند وقف العقار، تحدث لدى بعض المرضى ندبات غير قابلة للانعكاس، كما حدثت حالات نادرة انتهت بالوفاة. (انظر «**تحذيرات و احتياطات**»). واحتمال مخاطر الطفح بوجهٍ عام يصحب في الغالب ما يلي:

- جرعات أولية عالية من لاميكتال وتجاوز الزيادات الموصى بها للعلاج بلاميكتال (انظر «**الجرعة و الاعطاء**»).
- استعمال ڤالپروات في نفس الوقت (انظر «**الجرعة و الاعطاء**»).

ورد أيضًا ذكر الطفح كجزء من متلازمة فرط الحساسية التي تصحب نمط متغاير للأعراض الجهازية (انظر «**اعتلالات الجهاز المناعي**»**).

اعتلالات الدم والجهاز اللمفاوي

نادرة جداً: شذوذات دموية من جملتها قلة المتعادلات، قلة الكريات البيضاء، فقر الدم، قلة الصفيحات، قلة الكريات الشامل، فقر الدم اللاتنسجي، انعدام المحببات، اعتلال العُقد اللمفية.

الشذوذات الدموية واعتلال العُقد اللمفية يجوز أن تصحب أو لا تصحب متلازمة فرط الحساسية (انظر «**اعتلالات الجهاز المناعي** **»).

اعتلالات الجهاز المناعي:

نادرة جداً: متلازمة فرط الحساسية** (من جملتها أعراض مختلفة كحمى واعتلال العقد اللمفاوية، واديما الوجه، وشذوذات في الدم والكبد، وتخثر منتشر من الأوعية (DIC)، وفشل عضوي متعدد).

** ورد ذكر الطفح أيضاً كجزء من متلازمة فرط الحساسية التي تصحب نمطاً متغيراً من الأعراض الجهازية، من جملتها حمى واعتلال العقد اللمفاوية واديما الوجه وشذوذات في الدم والكبد. وهذه المتلازمة تتمثل في نطاق واسع من الشدة الاكلينيكية، ويجوز، نادراً، أن تؤدي الى تخثر منتشر من الأوعية (DIC) وفشل عدة أعضاء. من المهم الملاحظة أن الظواهر المبكرة لشدة الحساسية (كالحمى، واعتلال العقد اللمفاوية مثلاً) يجوز أن تكون موجودة حتى وإن لم يكن الطفح ظاهر. اذا ظهرت هذه العلامات والأعراض، يجب تقدير حالة المريض فوراً ووقف لاميكتال اذا لم تثبت أسباب بديلة.

الاعتلالات النفسية

شائعة: سلوك عدواني، تهيج.

نادرة جداً: تشنجات لا إرادية، هلوسة، بلبلة.

اعتلالات الجهاز العصبي

أثناء التجارب الاكلينيكية بالعلاج المفرد:

شائعة جداً: صداع.

شائعة: نعاس، أرق، دوخة، رعشة.

غير شائعة: رنح.

نادرة: رأرأة.

أثناء تجارب اكلينيكية أخرى:

شائعة جداً: نعاس، رنح، صداع، دوخة.

شائعة: رأرأة، رعشة، أرق.

آثار نادرة: التهاب السحايا العقيم.

نادرة جدًا: الهياج ، ترنح، اضطرابات في الحركة، تردّي مرض باركنسون، تأثيرات خارج الهرمي، انتفاضات سريعة غيرعادية، زيادة في تردد النوبات.

وردت تقارير مفادها أن لاميكتال يجوز أن يزيد أعراض باركنسون سوءًا لدى مرضى مصابين أساساً بمرض باركنسون، وتقارير معزولة عن تأثيرات خارج الهرم وانتفاضات سريعة غير عادية لدى مرضى غير مصابين بهذه الحالة الأساسية.

اعتلالات العين

أثناء الاختبارات الاكلينيكية بالعلاج المفرد:

غير شائعة: ازدواج الرؤية، غشاوة في النظر.

أثناء تجارب اكلينيكية أخرى:

شائعة جدا: ازدواج الرؤية، غشاوة.

نادرة : التهاب الملتحمة.

اعتلالات المعدية المعوية

اثناء الاختبارات الاكلينيكية بالعلاج الاحادي

شائعة: غثيان، تقيؤ، اسها ل

اثناء تجارب اكلينيكية أخرى:

شائعة جداً: غثيان تقيؤ.

شائعة: اسهال.

اعتلالات الكبد والصفراء

نا درة جداً : زيادة في اختبارات وظيفة الكبد، اختلال وظيفة الكبد، فشل الكبد.

اختلال وظيفة الكبد يطرأ عادة مصحوباً بردود فعل لشدة الحساسية إلا أنه ورد ذكر حالات معزولة بدون دلائل ظاهرة لفرط الحساسية .

الاعتلالات العضلية الهيكلية واعتلالات الأ نسجة الواصلة

نادرة جداً : ردود فعل شبيهة بـ « لوبوس».

اعتلا لا ت شاملة وحالات في موضع الاعطاء

شائعة : شعور بالتعب.

اعتلال القطبين (الهوس الا كتئابي):

يجب النظرفي التأثيرات غيرالمستحبة، أدناه، الى جانب التأثيرات التي تُشاهد في الصرع لتقدير الأبعاد الاجمالية لسلامة لاميكتال.

اعتلالات ألانسجة الجلدية و تحت الجلدية

أثناء التجارب الاكلينيكية للهوس الاكتئابي :

شائعة جداً: طفح جلدي .

نادرة : متلازمة ستيفنزجونسون .

عند النظر في كافة دراسات الهوس الاكتئابي التي أُجريت (تحت المراقبة وبدونها) على لاميكتال، طرأت حالات الطفح الجلدي لدى ١٢٪ من المرضى الذ ين عولجوا بلاميكتال. بينما، في تجارب اكلينيكية تحت المراقبة جرت على مصابين بالهوس الاكتئابي، طرأ طفح لدى ٨٪ من المرضى الذين تناولوا لاميكتال ولدى ٦٪ من المرضى الذين تناولوا الدواء الوهمي.

اعتلالات الجهاز العصبي

اثناء التجارب الاكلينيكية لعلاج الهوس الاكتئابي :

شائعة جداً : صداع.

شائعة : هياج، نعاس، دوخة .

الاعتلالات العضلية الهيكلية واعتلا لات الأنسجة الواصلة

أثناء التجارب الاكلينيكية التي أجريت على الهوس الاكتئابي :

شائعة : الم مفصلي.

اعتلالات عامة وحالات خاصة بموضع الاعطاء

أثناء التجارب الاكلينيكية التي أجريت على الهوس الاكتئابي :

شائعة : الم، الم في الظهر.

تجاوز الجرعة

ورد ذكر ابتلاع حاد لجرعات تجاوزت ١٠ الى ٢٠ مرة أعلى من الجرعة العلاجية القصوى، بما في ذلك الحالات المميتة. تجاوز الجرعة أسفرعن أعراض من جملتها رأرأة، ورنح وضعف الوعي، ونوبات الصرع الكبرى وغيبوبة. كما لوحظ أيضًا اتساع موجة QRT (تأخر التوصيل البطيني) في المرضى الذين تناولوا جرعات زائدة. في حالة تجاوز الجرعة ، يجب ادخال المريض الى المستشفى واعطاؤه ما يلزم من علاج داعم. حسب الشروط الاكلينيكية المعمول بها أو حسب توصيات المركز الوطني للسموم اذا وجد.

الخواص العقا قيرية

خواص التفاعل الحركي للدواء

كود ATC: N 03 AX 09

آلية سريان المفعول

تشير نتائج الدراسات العقاقيرية الى أن اللاموتريجين محاصر يعتمد على تردد الاستعمال لقنوات الصوديوم ذات البوابات المتأثرة بالفولطية. فهو يؤدي الى حصار يعتمد على تردد الاستعمال والفولطية للانطلاق المستمر والمتكرر في النيورونات المستثارة ويثبط الانطلاق المرضي للجلوتامات (الحامض الأميني الذي يقوم بدور رئيسي في انشاء نوبات الصرع)، الى جانب تثبيط طلقات النشاط المتاحة التي يسببها الجلوتامات.

تأثيرات خواص التفاعل الحركي للدواء

في اختبارات أُعدت لتقييم تأثيرات العقاقير على الجهاز العصبي المركزي، لم تختلف النتائج التي تم الحصول عليها باستخدام جرعات بمقدار ٢٤٠ ملجم لاموتريجين أُعطيت لمتطوعين من الأصحاء، عن نتائج الدواء الوهمي، بينما كل من مقدار ١٠٠٠ ملجم فينيتوين و ١٠ ملجم دايازيبام سبب الى حد ملموس ضعفاً في التناسق الحركي الدقيق للرؤية وحركات العينين، كما أدى الى زيادة ترنح الجسم وتأثيرات مسكّنة ذاتية.

في دراسة أخرى، أدت جرعات مفردة عن طريق الفم بمقدار ٦٠٠ ملجم كاربامازيپاين، الى حدٍ بالغ، الى ضعف التناسق الحركي الدقيق للرؤية وحركات العينين، بينما لم تختلف نتائج اللاموتريجين في جرعات بمقدار ١٥٠ ملجم و ٣٠٠ ملجم عن نتائج الدواء الوهمي.

خواص التفاعل الحيوي على الدواء

الامتصاص

اللا موتريجين يتم امتصاصه بسرعة وبالكامل من الامعاء دون أي تمثيل يستحق الذكر في المرحلة الأولى. التركيزات القصوى في البلازما تحدث بعد ٢,٥ ساعة تقريباً من اعطاء الدواء عن طريق الفم. يتأخر الوقت الى بلوغ التركيز الأقصى بعض الشيء بعد الطعام، إلا أن مدى الامتصاص لا يتأثر. خواص التفاعل الحيوي طولية لغاية ٤٥٠ ملجم، وهي أعلى جرعة مفردة تم اختبارها. يوجد اختلاف كبير بين فردٍ وآخر في التركيزات القصوى في الحالة الثابتة، ولكن هذه التركيزات قلما تختلف في الفرد الواحد.

التوزيع

يتم الترابط مع بروتينات البلازما بمعدل حوالي ٥٥٪؛ ويُستبعد جداً أن تؤدي الازاحة من بروتينات البلازما الى التسمم.

أما حجم التوزيع فيتراوح من ٠,٩٢ الى ١,٢٢ ل/كجم.

التمثيل

تم تمييز انزيمات ترانسفراز الجلوكورونيل-UDP باعتبارها الانزيمات المسؤولة عن تمثيل اللاموتريجين.

اللاموتريجين يعمل على تمثيل ذاته ويعتمد الى حد بسيط على الجرعة. إلا أنه لا يوجد دليل على أن اللاموتريجين يؤثر على خواص التفاعل الحيوي للعقاقير الأخرى المضادة للصرع، وتشير المعطيات الى أن التفاعلات بين اللاموتريجين والعقاقير التي يتم تمثيلها بانزيمات السايتوكروم P450 يُستبعد حدوثها.

الإزالة

متوسط الازاحة في الحالة الثابتة لدى الأصحاء الكبار هو ٣٩ ± ١٤ مل/دقيقة. ازاحة اللاموتريجين تتم بالتمثيل أساساً وتليها ازالة المادة المثبطة بالجلوكورونايد في البول. يتم افراز أقل من ١٠٪ دون أي تغيير في البول وحوالي ٢٪ فقط من المادة المتعلقة بالعقار في الغائط. الازاحة والعمر النصفي لايتوقفان على الجرعة. متوسط العمر النصفي للازالة لدى الأصحاء الكبار هو ٢٤ الى ٣٥ ساعة. في دراسة أُجريت على مرضى مصابين بمتلازمة جلبرت، انخفض متوسط الازاحة الظاهرة بنسبة ٣٢٪ مقارنةً مع الضوابط الطبيعية، إلا أن القيم هي في حدود الأبعاد الموجودة لدى عامة الفئات.

يتأثر العمر النصفي للاموتريجين الى حدٍ كبير باستخدام دواء مصاحب. متوسط العمر النصفي ينخفض الى ١٤ ساعة تقريبًا عند اعطائه مع العقاقير التي تحث على التحول الى الجلوكورونايد، كالكاربامازيپاين والفينيتوين، ويزداد الى متوسط ٧٠ ساعة تقريبًا عند اعطائه مع ڤالپروات وحده (انظر «**الجرعة والاعطاء**»، و «**التفاعلات العقاقيرية**»).

الفئات الخاصة من المرضى

الأطفال

الازاحة بعد تعديلها بالتناسب مع وزن الجسم هي أعلى لدى الأطفال مما هي لدى الكبار، حيث تصل الى ذروتها لدى الأطفال دون الخامسة من العمر. العمر النصفي للاموتريجين هو أقصر عموماً لدى الأطفال مما هو لدى الكبار حيث يبلغ متوسط قيمته ٧ ساعات تقريباً عند اعطائه مع عقاقير مشجعة للانزيمات كالكاربامازيپاين والفينيتوين، ويزداد الى المتوسط ٤٥ الى ٥٠ ساعة عند اعطائه مع ڤالپروات وحده. (انظر «**الجرعة والاعطاء**»).

المسنون

النتائج المستقاة من تحليل خواص التفاعل الحيوي على الدواء لدى فئة من المرضى اشتملت على مرضى من الشباب والمسنين المصابين بالصرع، اشتركوا في نفس التجارب، اشارت الى أن ازاحة اللاموتريجين لم تتغير الى حد له أهمية اكلينيكية. بعد جرعات مفردة انخفضت الازاحة الظاهرة بنسبة ١٢٪ من ٣٥ مل/دقيقة لدى سن ٢٠، الى ٣١ مل/دقيقة عند سن ٧٠ سنة. وكان النقصان بعد ٤٨ اسبوعاً من العلاج ١٠٪ من ٤١ الى ٣٧ مل/دقيقة بين فئتي الشباب والمسنين. اضافةً الى ذلك، تمت دراسة خواص التفاعل الحيوي للاموتريجين لدى ١٢ فرداً من المسنين الأصحاء بعد جرعة مفردة مقدارها ١٥٠ ملجم. متوسط الازاحة لدى المسنين (٠,٣٩ مل/دقيقة/كجم) يتراوح في حدود متوسط قيم الازاحة (٠,٣١ الى ٠,٦٥ مل/دقيقة/كجم) التي تم الحصول عليها في ٩ دراسات أجريت على كبار غير مسنين بعد جرعات مفردة مقدارها ٣٠ الى ٤٥٠ ملجم.

مرضى ضعف وظيفة الكلى

تم اعطاء كل من ١٢ من المتطوعين المصابين بفشل كلوي مزمن و ٦ أفراد آخرين تحت الديلزة الدموية، جرعة واحدة بمقدار ١٠٠ ملجم من اللاموتريجين. كان متوسط قيم الازاحة CL/F ٠,٤٢ مل/دقيقة/كجم (فشل كلوي مزمن)، و ٠,٣٣ مل/دقيقة/كجم (بين عمليات الديلزة) و١,٥٧ مل/دقيقة/كجم (أثناء الديلزة)مقارنةً بمقدار ٠,٥٨ مل/دقيقة/كجم لدى متطوعين أصحاء. وكان متوسط الأعمار النصفية في البلازما ٤٢,٩ساعة (فشل كلوي مزمن)، و ٥٧,٤ ساعة (بين عمليات الديلزة) و١٣,٠ ساعة (أثناء الديلزة) مقارنةً بمدة ٢٦,٢ ساعة لدى متطوعين أصحاء. في المتوسط، تمت ازاحة ٢٠٪ تقريباً (الحدود=٥,٦ الى ٣٥,١) من كمية اللاموتريجين الموجودة في الجسم خلال جلسة ديلزة طولها ٤ ساعات. بالنسبة لهذه الفئة من المرضى، يجب تقديرالجرعات الأولية من لاميكتال على أساس النظام العلاجي المضاد للصرع لدى هؤلاء المرضى؛ الجرعات الاستمرارية المخفضة يجوز أن تكون ناجحة المفعول لدى مرضى مصابين بضعف بالغ في وظيفة الكلى.

مرضى ضعف وظيفة الكبد

أجريت دراسة لخواص التفاعل الحيوي على الدواء بجرعة مفردة لدى ٢٤ فرداً ذوي درجات مختلفة من ضعف وظيفة الكبد و ١٢من الأصحاء باعتبارهم تحت المراقبة .

الازاحة الظاهرة للاموتريجين كان ٠,٣١ أو ٠,٢٤ أو ٠,١٠ مل/دقيقة/كجم لدى مرضى مصابين بضعف وظيفة الكبد من درجة A،B، أو C(تصنيف تشايلد-پيو) على التوالي، مقارنةً بمقدار ٠,٣٤ مل/دقيقة/كجم لدى الأفراد الأصحاء.يجب تخفيض الجرعات الأولية والمتصاعدة والاستمرارية عموماً بنسبة ٥٠٪ تقريباً لدى مرضى مصابين بضعف معتدل في وظيفة الكبد (تشايلد- پيودرجة B) و ٧٥٪ لدى مرضى مصابين بضعف شديد (تشايلد- پيودرجة C).

يجب تعديل الجرعات المتصاعدة والاستمرارية حسب الاستجابة الاكلينيكية.

تفاصيل صيدلانية

قائمة الملطفات

الأقراص:

لاكتوز
سليلوز دقيق التبلور
بوليفيدون
جلايكولات نشا الصوديوم
اصفر اوكسيد الحديد (E172)
ستيارات المغنيزيوم.

أقراص «ليكوِيتاب»

كربونات الكالسيوم
بديل منخفض لهيدروكسيپروپايل سليلوز
سليكات المغنيزيوم و الألومنيوم
جلايكولات نشا الصوديوم
پوڤيدون
صوديوم السكرين
نكهة الزبيب الانجليزي(Blackcurrant)
ستيارات المغنيزيوم

مدة الصلاحية

تاريخ الانتهاء مبيّن على العبوة.

احتياطات خاصة بالتخزين

الأقراص ٢٥ ملجم، ٥٠ ملجم، ١٠٠ ملجم، ليكوِيتاب ٥ ملجم، ٢٥ ملجم، ٥٠ ملجم، ١٠٠ ملجم، ٢٠٠ ملجم:

لايجوز الحفظ بدرجة حرارة تزيد عن ٣٠ °م. تُحفظ جافة.

يجب وقاية أقراص ليكوِيتاب من الضوء.

ليكوِيتاب ٢ ملجم.

لايجوز الحفظ بدرجة حرارة تزيد عن ٣٠ °م.

لاتتوفر جميع الأشكال في كل بلد.

تم تصنيع هذا الدواء بواسطة شركة جلاكسو سميثكلاين للصناعات الدوائية S.A، بوزنان، بولندا *
* شركة تنتمي إلى مجموعة شركات GSK
لاميكتال علامة تجارية تملكها مجموعة شركات GSK
© كافة الحقوق محفوظة لمجموعة شركات GSK ٢٠١٣
GDS النص رقم: ٣٨
تاريخ تحديث النشرة:٤ مارس ٢٠١٣

إن هذا الدواء

- الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
- اتبع بدقة وصفة الطبيب وطريقة الإستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك.
- فالطبيب والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وبنفعه وضرره.
- لاتقطع مدة العلاج المحددة لك من تلقاء نفسك.
- لاتكرر صرف الدواء بدون وصفة طبية.

لاتترك الأدوية في متناول أيدي الأطفال

مجلس وزراء الصحة العرب
واتحاد الصيادلة العرب