

I priedas

Mokslinės išvados ir pagrindas keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Mokslinės išvados

Atsižvelgiant į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) atlikto lamotrigino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarytos toliau išdėstytos mokslinės išvados.

Pirmaujančio prekės ženklo registruotojo buvo paprašyta pateikti kaupiamąsias apžvalgas apie retą, bet labai sunkią imuninės sistemos reakciją hemofagocitinę limfohistiocitozę (*HLH*), kurią sukėlė Lamictal, po to, kai saugumo įspėjimą paskelbė *FDA*. Įvertinus atsakymus, buvo nuspręsta, kad įspėjimą dėl *HLH* reikia įrašyti į preparato charakteristikų santraukų (*PCS*) 4.4 ir 4.8 skyrius bei atitinkamai atnaujinti informaciją pacientui pakuotės lapelyje (*PL*).

Nuolat gaunant pranešimų apie Brugada sindromą ir peržiūrėjus pirmaujančio prekės ženklo registruotojo pateiktas kaupiamąsias apžvalgas apie Brugada sindromo atvejus, buvo atskleista, kad lamotrigino vartojusiems pacientams gali atsirasti Brugada sindromo simptomų. Todėl *PRAC* nusprendė, kad pacientams, kuriems yra diagnozuotas Brugada sindromas, lamotrigino geriau nevartoti, ir todėl būtina atnaujinti *PCS* ir *PL*, įrašant atitinkamą papildomą įspėjimą į *PCS* 4.4 skyrių bei įdiegti atitinkamus keitimus *PL*.

Be to, buvo gauta pranešimų apie hipogamaglobulinemijos atvejus keliose valstybėse narėse. Remiantis turimais duomenimis, buvo nuspręsta, kad yra pagrįstų įrodymų, jog yra galimas priežastinis hipogamaglobulinemijos ryšys su gydymu lamotriginu, todėl hipogamaglobulinemija turėtų būti įrašyta į *PCS* 4.8 skyrių ir *PL*.

Remdamasi naujais literatūros duomenimis, viena iš valstybių narių pakomentavo ekspozicijos žindymo laikotarpiu keliamą riziką, kai per *PASP* vertinamą laikotarpį paskelbtoje publikacijoje buvo pranešta apie nepageidaujamą poveikį žindomiems kūdikiams. Įvertinus literatūros duomenis, buvo nuspręsta, kad reikia atnaujinti *PCS* ir *PL* tekstus, įrašant į juos informaciją apie ekspozicijos žindymo laikotarpiu keliamą riziką.

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų savitarpio pripažinimo ir decentralizuotos procedūrų koordinavimo grupė [*CMD(h)*] pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

Remdamasi mokslinėmis išvadomis dėl lamotrigino, *CMD(h)* laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra lamotrigino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CMD(h) nariai sutaria, kad vaistinių preparatų, kurie buvo vertinami šios bendros *PASP* vertinimo procedūros metu, registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas reikia keisti. Kadangi šiuo metu ES yra registruota daugiau vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra lamotrigino, arba ateityje ES bus prašoma registruoti tokių vaistinių preparatų, todėl *CMD(h)* rekomenduoja, kad suinteresuotos valstybės narės bei pareiškėjai ar registruotojai tinkamai atsižvelgtų į šį *CMD(h)* sutarimą.

II priedas

**Vadovaujantis nacionalinėmis procedūromis registruoto (-ų) vaistinio (-ių) preparato (-ų)
informacinių dokumentų pakeitimai**

Pakeitimai, kuriuos reikia įtraukti į atitinkamus vaistinio preparato informacinių dokumentų skyrius (naujas tekstas **pabrauktas ir paryškintas**, ištrintas tekstas – ~~perbrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius (Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės)

Reikia įrašyti toliau nurodytus įspėjimus apie Brugada sindromą ir hemofagocitinę limfohistiocitozę (HLH).

Brugada tipo EKG

Lamotriginu gydytiems pacientams pasireiškė aritmogeninis ST-T sutrikimas ir buvo užrašoma Brugado sindromui būdinga EKG. Lamotriginą skirti pacientams, kuriems pasireiškia Brugada sindromas, reikia atsargiai apsvarščius.

Hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Gauta pranešimų, kad lamotriginą vartojantiems pacientams pasireiškė HLH (žr. 4.8 skyrių). HLH yra būdingi tokie požymiai ir simptomai, kaip pavyzdžiui: karščiavimas, bėrimas, neurologiniai simptomai, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenijos, didelė feritino koncentracija serume, hipertrigliceridemija bei kepenų funkcijos ir krešėjimo sutrikimai. Simptomų paprastai atsiranda per 4 savaites nuo gydymo pradžios. HLH gali kelti pavojų gyvybei.

Pacientams reikia pasakyti apie su HLH susijusius simptomus ir patarti, kad tokiems simptomams pasireiškus gydymo lamotriginu metu, nedelsdami kreiptųsi medicininės pagalbos.

Pacientus, kuriems pasireiškia tokie požymiai ir simptomai, reikia nedelsiant ištirti ir apsarstyti HLH diagnozę. Reikia iš karto nutraukti lamotrigino vartojimą, išskyrus atvejus, kai galima nustatyti kitokią sutrikimo etiologiją.

- 4.6 skyrius (Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis) (išbraukimas, papildymas)

Reikia papildyti toliau nurodytą skyrių.

Žindymas

Nustatyta, kad lamotrigino prasiskverbia į motinos pieną ir jame atsiranda labai įvairios lamotrigino koncentracijos, dėl kurių bendroji lamotrigino koncentracija kūdikio organizme gali siekti maždaug 50 % koncentracijos motinos organizme. Todėl kai kurių žindomų kūdikių serume lamotrigino koncentracija gali būti tokia, kuri sukelia farmakologinį poveikį. ~~Mažoje neapsaugotų kūdikių grupėje nepageidaujamo poveikio nepastebėta.~~

Reikia įvertinti, ar laukiama žindymo nauda persveria galimą nepageidaujamo poveikio kūdikiui riziką. Jeigu lamotriginu gydoma motina nusprendžia žindyti kūdikį, reikia stebėti, ar kūdikiui nepasireiškia nepageidaujamas poveikis, **pavyzdžiui: sedacija, bėrimas ir per mažas kūno masės didėjimas.**

- 4.8 skyrius (Nepageidaujamas poveikis)

Organų sistemų klasės Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai skyrelyje reikia įrašyti toliau nurodytą (-as) nepageidaujamą (-as) reakciją (-as), nurodant dažnį „labai reti“.

NRV lentelė

Organų sistemų klasė Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai

Labai reti: hemofagocitinė limfohistiocitozė (HLH)

Organų sistemų klasė Imuninės sistemos sutrikimai

Dažnis nežinomas: hipogamaglobulinemija

Pakuotės lapelis

2 skyrius (Kas žinotina prieš vartojant lamotriginą)

Reikia įrašyti toliau nurodytą informaciją

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Brugada sindromas

Brugada sindromas yra genetinė liga, dėl kurios pasireiškia elektrinio aktyvumo širdyje sutrikimas. Lamotrigino vartojimas gali sukelti EKG sutrikimą, susijusį su širdies aritmijomis (širdies plakimo sutrikimu). Jeigu Jums yra diagnozuota tokia būklė, apie tai pasakykite gydytojui.

Hemofagocitinė limfocitocitozė (HLH)

Gauta pranešimų apie retą, bet labai sunkią imuninės sistemos reakciją, pasireiškusią lamotriginą vartojantiems pacientams. Jeigu vartojant lamotriginą, Jums pasireiškia bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, nedelsdami kreipkitės į gydytoją arba vaistininką: karščiavimas, bėrimas, neurologiniai simptomai (pvz.: drebėjimas ar tremoras, sumišimo būseną, galvos smegenų veiklos sutrikimai).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu žindote arba planuojate žindyti kūdikį, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. <<Vaistinio preparato pavadinimas>> veiklioji medžiaga patenka į motinos pieną ir gali paveikti Jūsų kūdikį. Jūsų gydytojas aptars su Jumis pavojus ir žindymo naudą vartojant lamotriginą ir, jei nuspręsite žindyti, gydytojas reguliariai patikrins, ar Jūsų kūdikiui nepasireiškia mieguistumas, bėrimas arba per mažas kūno masės prieaugis. Jeigu pastebėjote, kad Jūsų kūdikiui pasireiškė kuris nors iš šių simptomų, apie tai pasakykite gydytojui.

4 skyriuje (Galimas šalutinis poveikis)

Reikia įrašyti toliau nurodytus šalutinius reiškinius

Hemofagocitinė limfocitocitozė (HLH) (žr. 2 skyriuje „Kas žinotina prieš vartojant lamotriginą“).

Imuniteto susilpnėjimas dėl sumažėjusios antikūnų, vadinamų imunoglobulinais, kurie padeda apsisaugoti nuo infekcijos, koncentracijos kraujyje.

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2018 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2018 m. rugsėjo 8 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2018 m. lapkričio 7 d.