

I pielikums

Zinātniskie secinājumi un reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Zinātniskie secinājumi

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par lamotrigīna periodiski atjaunojamiem drošuma ziņojumiem (PADZ), zinātniskie secinājumi ir šādi.

Pēc ASV Zāļu un pārtikas aģentūras (*FDA*) publicētā drošuma brīdinājuma vadošā zīmola RAĪ tika pieprasīts sagatavot kumulatīvus pārskatus par *Lamictal* izraisītu retu, bet ļoti nopietnu imūnās sistēmas reakciju – hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH). Pēc atbilžu izvērtēšanas tika secināts, ka informācija par HLH signālu jāiekļauj zāļu apraksta (ZA) 4.4. un 4.8. apakšpunktā un jāveic atbilstošas izmaiņas lietošanas instrukcijā (LI).

Pēc nerimstoša Brugadas sindroma signāla un vadošā zīmola RAĪ iesniegta kumulatīva pārskata par Brugadas sindroma gadījumiem tika pierādīts, ka pēc lamotrigīna lietošanas pacientiem var izpausties Brugadas sindroma simptomi. Tādēļ *PRAC* atzina, ka pacientiem ar Brugadas sindromu ieteicams izvairīties no lamotrigīna lietošanas un ka ZA un LI jāpapildina, pievienojot brīdinājumu ZA 4.4. apakšpunktā un veicot atbilstošas izmaiņas LI.

Pāris dalībvalstīs tika identificēta hipogammaglobulinēmijas signālvēsts. Pamatojoties uz pieejamiem datiem, tika atzīts, ka iespējami pamatoti pierādījumi par cēlonisku hipogammaglobulinēmijas saistību ar lamotrigīna terapiju un ka informācija par hipogammaglobulinēmiju jāiekļauj ZA 4.8. apakšpunktā un LI.

Pamatojoties uz jauniem literatūras datiem, viena dalībvalsts iesniedza komentāru par barošanas ar krūti periodā lietota lamotrigīna iedarbības risku gadījumā, kad PADZ periodā publicētā publikācijā tika ziņots par nevēlamām blakusparādībām ar krūti barotam bērnam. Pēc literatūras datu izvērtēšanas, tika secināts, ka jāveic izmaiņas ZA un LI, iekļaujot informāciju par zāļu iedarbības risku barošanas ar krūti periodā.

Humāno zāļu savstarpējās atzīšanas un decentralizēto procedūru koordinācijas grupa (*Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures-Human — CMDh*) piekrīt *PRAC* zinātniskajiem secinājumiem.

Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par lamotrigīnu, *CMDh* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu lamotrigīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

CMDh ir vienojusies par nostāju, ka sakarā ar PADZ vienoto novērtējumu ir jāmaina zāļu reģistrācijas nosacījumi. Tā kā ES pašlaik ir reģistrētas arī citas zāles, kas satur lamotrigīnu, vai tādas tiks reģistrētas nākotnē, *CMDh* iesaka iesaistītajām dalībvalstīm un pieteikuma iesniedzējam/reģistrācijas apliecības īpašniekiem ņemt vērā šo *CMDh* nostāju.

II pielikums

Grozījumi nacionāli reģistrēto zāļu informācijā

Grozījumi, kas jāiekļauj zāļu informācijas attiecīgajos apakšpunktos (jaunais teksts ir pasvītrots un treknrakstā, dzēstais teksts pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts – Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Jāpievieno šādi brīdinājumi par Brugadas sindromu un hemofagocītisku limfohistiocitozi (HLH):

Brugadas tipa EKG

Pacientiem, kas lietojuši lamotrigīnu, ziņots par aritmogēnām ST-T izmaiņām un tipisku Brugadas sindroma ainu EKG. Pacientiem ar Brugadas sindromu rūpīgi jāizvērtē lamotrigīna lietošana.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)

Pacientiem pēc lamotrigīna lietošanas ziņots par HLH rašanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). HLH raksturīgās pazīmes un simptomi ir šādi – drudzis, izsitumi, neiroloģiski simptomi, hepatosplenomegālija, limfadenopātija, citopēnija, augsts feritīna līmenis serumā, hipertrigliceridēmija un aknu darbības un asinsreces patoloģijas. Simptomi parasti rodas 4 nedēļu laikā pēc terapijas sākšanas. HLH var būt bīstama dzīvībai.

Pacienti jāinformē par ar HLH saistītajiem simptomiem, un viņiem jāiesaka nekavējoties meklēt medicīnisku palīdzību, ja šādi simptomi rodas lamotrigīna lietošanas laikā.

Pacientiem, kuriem rodas šādas pazīmes un simptomi, nekavējoties jāveic atbilstoši izmeklējumi un jāapsver HLH diagnoze. Lamotrigīna lietošana jāpārtrauc nekavējoties, ja vien nav pierādīta alternatīva etioloģija.

- 4.6. apakšpunkts – Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti (teksta svīturošana, pievienošana)

Jāveic izmaiņas sekojošos punktos:

Barošana ar krūti

Ziņots, ka lamotrigīns izdalās mātes pienā ļoti mainīgā koncentrācijā, līdz ar to kopējais lamotrigīna līmenis zīdaiņa organismā var sasniegt pat aptuveni 50% no līmeņa mātes organismā. Tādēļ dažiem ar krūti barotiem zīdaiņiem lamotrigīna koncentrācija serumā var sasniegt līmeni, kurā rodas farmakoloģiska iedarbība. ~~Nelielā lamotrigīna iedarbībai pakļautu zīdaiņu grupā nevēlamu ietekmi nekonstatēja.~~

Iespējama pozitīvais krūts barošanas efekts jāvērtē attiecībā pret potenciālo nevēlamo blakusparādību risku bērnam. Ja sieviete izlemj par labu krūts barošanai lamotrigīna terapijas laikā, zīdains jānovēro, lai konstatētu, vai viņam nerodas nevēlamas blakusparādības, **piemēram, sedācija, izsitumi un slikta pieņemšanās svarā.**

- 4.8. apakšpunkts – Nevēlamās blakusparādības

SOK grupā “Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi” ar sastopamības biežumu “ļoti reti” jāpievieno šādas nevēlamās blakusparādības:

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulā

SOK grupa: Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi

Ļoti reti: **hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)**

SOK grupa: imūnās sistēmas traucējumi

Nav zināmi: **hipogammaglobulinēmija**

Lietošanas instrukcija

2. punkts. Kas Jums jāzina pirms lamotrigīna lietošanas

Jāiekļauj šāda informācija:

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Brugadas sindroms

Brugadas sindroms ir ģenētiska slimība, kuras rezultātā rodas novirzes sirds elektriskajā aktivitātē. Lamotrigīns var ierosināt izmaiņas EKG, kuru rezultātā var rasties aritmija (patoloģisks sirdsdarbības ritms). Ja Jums ir šī slimība, konsultējieties ar savu ārstu.

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH)

Sanemti ziņojumi par retas, bet ļoti nopietnas imūnās sistēmas reakcijas rašanos pacientiem, kuri lieto lamotrigīnu. Nekavējoties sazinieties ar savu ārstu vai farmaceitu, ja lamotrigīna lietošanas laikā Jums rodas jebkurš no šādiem simptomiem: drudzis, izsitumi, neiroloģiski simptomi (piemēram, drebēšana vai trīce, apjukums, galvas smadzeņu darbības traucējumi).

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja barojat bērnu ar krūti vai gatavojaties to darīt, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. <<Zāļu nosaukums>> aktīvā viela nokļūst mātes pienā un var ietekmēt Jūsu bērnu. Jūsu ārsts pārrunās ar Jums krūts barošanas risku un ieguvumu lamotrigīna lietošanas laikā un, ja izlemsit par labu krūts barošanai, laiku pa laikam veiks pārbaudes Jūsu bērnam, lai noskaidrotu, vai bērnam nerodas miegainība, izsitumi vai slikta pienemšanās svarā. Ja savam bērnam novērojat jebkuru no šiem simptomiem, informējiet par to savu ārstu.

- 4. punkts. Iespējamās blakusparādības

Jāpievieno informācija par šādām nevēlamām blakusparādībām:

Hemofagocītiska limfohistiocitoze (HLH) (skatīt 2. punktu “Kas Jums jāzina pirms lamotrigīna lietošanas”).

Pazemināta imunitāte, jo asinīs samazinās antivielu, ko sauc par imūnglobulīniem, koncentrācija, kas palīdz pasargāt pret infekciju.

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana:	2018. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	08/09/2018
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	07/11/2018