

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügilubade tingimuste muutmise alused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet lamotrigiini perioodiliste ohutusaruannete kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

HLA*B-15:02 alleel SJS/TEN ennustajana lamotrigiini ravitud Aasia päritolu patsientidel

Võrreldes varasemate avaldatud metaanalüüsidega (Zeng et al (2015), Li et al (2014) ja Cheung et al (2013)) hõlmas Deng et al (2018) metaanalüüs nelja uut Aasia populatsiooni juhtumi-kontrolli uuringut, mille tulemuseks oli suurem koondväärtus ja näitas, et HLA-B*1502 tuvastati 15-l 54-st (28%) LTG-indutseeritud SJS/TENi juhtudest ja 41-l (13%) lamotrigiini taluvusega kontrollidest 313-st (13%). Metaanalüüsi tulemuseks oli OR 2,53 (1,25 - 5,13) Aasia populatsioonis. Kuna teise epilepsiaavastase ravimi, karbamasepiini puhul soovitatakse enne ravi alustamist ravimi omaduste kokkuvõttes HLA-B*1502 testimist Aasia populatsioonis, peetakse teavet selle alleeli täheldatud seose kohta ka lamotrigiini põhjustatud SJS/TEN-iga informatiivseks ravimi väljakirjutajatele, kes võivad kaaluda lamotrigiini kasutamist alternatiivse ravina karbamasepiinile. Lamotrigiini ravimi omaduste kokkuvõtte tuleks ajakohastada teabega SJS/TENi suurenenud riski kohta Aasia päritolu patsientidel, kellel on HLA-B*1502.

Tikid (motoorsed ja vokaalsed tikid)

Tikkide esinemine on lamotrigiini puhul teada (loetletud kõrvaltoimena), kuid neid saab täpsustada. Üheksa juhtumit hõlmasid kuus hästi dokumenteeritud juhtumiaruannet tikkide, sealhulgas motoorsete ja vokaalsete tikkide kohta lamotrigiini (Angus leppan (2019)) ning 3 juhtumit, mille autorid on Lombroso (1999), Seemuller (2006) ja Alkin (2007). Selget toimetehhanismi ei õnnestunud kindlaks teha, kuigi kirjanduses on pakutud välja mitmeid toimetehhanisme, sealhulgas dopamiini regulatsioon, serotoniini regulatsioon või erutuslike aminohapete (EAA) regulatsioon.

Võttes arvesse olemasolevaid tõendeid juhtumitest, mis teatasid positiivsest *rechallenge*'ist ja positiivsest *dechallenge*'ist ning annuse-reaktsiooni seosest, võib järeldada põhjuslikku seost lamotrigiini ja tikkide, sealhulgas motoorsete ja vokaalsete tikkide vahel. Kuna tikid on üldiselt lisatud ravimi omaduste kokkuvõtte jaotisse 4.8, kuid PIL-is on see määratletud ainult motoorsete tikkidena, peaksid kõigi lamotrigiini sisaldavate toodete müügiloa hoidjad ajakohastama tooteteavet kõnealuse kõrvaltoime täiendava iseloomustusega ja kajastama, et tikid võivad sisaldada motoorseid ja/või vokaalseid komponente.

Intravenoosne lipiidravi (IVL) lamotrigiini üleannustamisega seotud kardiotoksilisuse ravis

Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) ja Sirianni et al (2008) avaldatud haigusjuhtude aruannetes on teatatud veenisisesest lipiidravi (IVL) positiivsest mõjust QRS-i laienemisele patsientidel, kes ei reageeri piisavalt naatriumbikarbonaadile. Seda positiivset mõju toetavad ka avaldatud ülevaated (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) ja riiklikud toksikoloogia/mürgistuskeskuste monograafiad (Madalmaad, Belgia ja USA), mis viitavad sellele, et IVL-ravi võib olla oluline teatud lipofiilsete ravimite põhjustatud kardiotoksilisuse ravis. Need ülevaated ja monograafiad viitavad sellele, et IVL-ravi ei tohiks kasutada esmavaliku ravimina, kuid seda võib kasutada, kui muud ravimeetodid ei ole piisavad. Täiendavat tuge annab mitme toimetehhanismi olemasolu, mis võivad selgitada IVL-i tõhusust lamotrigiini üleannustamise korral, millest kõige usutavamaks peetakse lipiidide neeldumise teooriat. Täiendav ravistrateegia tootekirjelduses võib aidata kaasa lamotrigiini üleannustamisega seotud kardiotoksilisuse tulemuste parandamisele. Seetõttu soovib LMS ajakohastada tootekirjeldust.

Pseudolümfoom

Arvestades kahte avaldatud haigusjuhtumi aruannet Reed et al 2019 (tõenäoline) ja Kazemi et al 2022 (võimalik), kolme spontaanset aruannet, mille põhjuslikkus hinnati "võimalikuks", ning teadaolevaid nahareaktsioone, ülitundlikkust ja lamotrigiini fototoksilist potentsiaali kui selle sündmuse võimalikke tekkepõhjusti, on piisavalt tõendeid, et järeldada põhjuslikku seost naha pseudolümfoomi ja lamotrigiini vahel. Seetõttu soovib LMS ajakohastada tootekirjeldust.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Lamotrigiini kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm arvamusel, et lamotrigiini sisaldavate ravimite kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse vastavad muudatused.

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm on seisukohal, et kõnealuses perioodilise ohutusuaruande hindamises käsitletavate ravimite müügiluba (müügilube) tuleb muuta. Kui Euroopa Liidus on praegu väljastatud või kavas edaspidi väljastada müügilube ka teistele lamotrigiini sisaldavatele ravimitele, soovib inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühm asjaomastel liikmesriikidel ja taotlejatel/müügiloa hoidjatel seda inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukohta arvesse võtta.

II lisa

Muudatused liikmesriikides müügiluba omava(te) ravimi(te) ravimiteabes

Muudatused, mis tuleb teha ravimiteabe asjakohastesse lõikudesse (uus tekst alla joonitud ja paksus kirjas, kustutatud tekst läbi kriipsutatud)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Lõik 4.4

Hoiatust tuleks muuta järgmiselt:

Nahalööve

[...]

Ettevaatlik peab olema ka ravimi manustamisel patsientidele, kellel on anamneesis teiste epilepsiaavastaste ravimite suhtes tekkinud allergiline reaktsioon või lööve, kuna nendel patsientidel oli mittetõsise lööbe esinemissagedus pärast lamotrigiini manustamist ligikaudu kolm korda suurem võrreldes teiste patsientidega.

HLA-B*1502 alleeli kandlus Aasia (peamiselt Han-hiina ja Tai) päritolu isikutel on näidanud, et see on seotud SJS/TEN-i tekkeriskiga lamotrigiinravi korral. Kui on teada, et need patsiendid on HLA-B*1502 suhtes positiivsed, tuleb lamotrigiini kasutamist hoolikalt kaaluda.

- Lõik 4.8

„Psühhiaatrilised häired“ all tuleks muuta järgmist kõrvaltoimet:

Tikid (**motoorsed ja/või foneetilised tikid**)

„Vere ja lümfisüsteemi häire“ all tuleb muuta järgmisi kõrvaltoimeid sagedusega "teadmata":

Pseudolümfoom

- Lõik 4.9

Üleannustamise ravisoovitusi tuleb muuta järgmiselt.

Ravi

Üleannustamise korral tuleb haige hospitaliseerida ning tagada vajalik toetav ravi. Vajadusel rakendada meetmeid ravimi imendumise vähendamiseks (aktiivsöö manustamine). Edasine ravi sõltub kliinilisest näidustusest, võttes arvesse võimalikku toimet südame erutusjuhtele (vt lõik 4.4).

Naatriumvesinikkarbonaadile ebapiisavalt reageeriva kardiotoksilisuse raviks võib kaaluda intravenoosse lipiidravi kasutamist. Puudub hemodialüüsi kasutamise kogemus üleannustamise ravis. Kuuel neerupuudulikkusega vabatahtlikul eemaldati 4 tundi kestva hemodialüüsi käigus organismist 20% lamotrigiini (vt lõik 5.2).

Pakendi infoleht

2. Mida on vaja teada enne <toote nimi> võtmist

[...]

Oluline teave potentsiaalselt eluohtlike reaktsioonide suhtes

Oluline teave potentsiaalselt eluohtlike reaktsioonide suhtes Väikesel arvul <toote nimi>võtvatest inimestest tekib allergiline reaktsioon või potentsiaalselt eluohtlik nahareaktsioon, mis ravita jätmisel võib areneda tõsisemateks probleemideks. Need võivad olla Stevensi–Johnsoni sündroom (SJS), toksiline epidermise nekrolüüs (TEN) ja reaktsioon ravimile koos eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega (ingl. keeles Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS). Te peate teadma, milliste sümptomite suhtes <toote nimi> võtmise ajal valvel olla **Seda riski võib seostada Aasia päritolu (peamiselt Han Hiina ja Tai) inimeste geenide variandiga. Kui olete vastavat päritolu ja teid on varem testitud selle geneetilise variandi (HLA-B* 1502) kandluse suhtes, arutage seda enne <toote nimi> võtmist oma arstiga.**

4. Võimalikud kõrvaltoimed

[...]

Väga harva esinevad kõrvaltoimed

Need võivad tekkida kuni ühel inimesel 10 000-st:

- kontrollimatud **korduvad** kehaliigutused **ja/või helid või sõnad** (tikid), kontrollimatud lihasspasimid silmades, peas ja keres (koreoatetoos) või muud ebatavalised liigutused, nagu tõmblused, värisemine või jäikus

Teised kõrvaltoimed

- **punased sõlmed või laigud nahal (pseudolümfoom)**

III lisa

Seisukoha rakendamise ajakava

Seisukoha rakendamise ajakava

Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma seisukoha vastuvõtmine:	Inimravimite vastastikuse tunnustamise ja detsentraliseeritud menetluste koordineerimisrühma koosolek juulis 2023.
Seisukoha lisade tõlgete edastamine liikmesriikide pädevatele asutustele:	03 September 2023
Seisukoha rakendamine liikmesriikides (müügiloa hoidja esitab muudatuse taotluse):	02 November 2023