

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.

HLA*B-15:02 alelis yra Stivenso ir Džonsono sindromo / toksinės epidermio nekrolizės prognostinis veiksnys lamotriginu gydomiems azijiečių kilmės pacientams

Palyginti su anksčiau paskelbtomis metaanalizėmis (Zeng et al [2015], Li et al [2014] ir Cheung et al [2013]), į Deng et al (2018) metaanalizę buvo įtraukti keturių naujų atvejo ir kontrolės tyrimų, atliktų azijiečių populiacijoje, duomenys, todėl bendra imtis tapo didesnė ir atskleidė, kad HLA-B*1502 buvo aptiktas 15 iš 54 (28 %) lamotrigino sukeltų Stivenso ir Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromo (*SJS*) / toksinės epidermio nekrolizės (*TEN*) atvejų ir 41 iš 313 (13 %) tolerancijos lamotriginui atvejų kontrolinėje grupėje. Atliekant metaanalizę, šansų santykis azijiečių populiacijoje buvo 2,53 (1,25–5,13). Kadangi, remiantis preparato charakteristikų santrauka (PCS), skiriant kitą antiepilepsinį vaistą karbamazepiną azijiečiams, rekomenduojama ištirti dėl HLA-B*1502 prieš pradedant gydymą, todėl manoma, kad informacija apie pastebėtą šio alelio ryšį su lamotrigino sukeltais *SJS* / *TEN* atvejais yra informatyvi vaistinių preparatų skiriantiems gydytojams, kurie gali svarstyti gydymą lamotriginu kaip alternatyvą gydymui karbamazepinu. Lamotrigino informaciniai dokumentai turi būti atnaujinti, įrašant informaciją apie didesnę *SJS* / *TEN* riziką azijiečiams, turintiems HLA-B*1502.

Tikai (motoriniai ir balsiniai tikai)

Žinoma, kad vartojant lamotriginą pasireiškė tikai (nurodyta NRV), bet tai galima papildomai patikslinti. Tarp devynių atvejų buvo šeši gerai dokumentuoti atvejai, kai vartojant lamotriginą pasireiškė tikai, įskaitant motorinius ir balsinius tikus (Angus leppan [2019]), ir 3 atvejai, atitinkamai Lombroso (1999), Seemuller (2006) ir Alkin (2007). Aiškaus veikimo mechanizmo nustatyti nepavyko, nors literatūroje siūlomi keli veikimo mechanizmai, įskaitant dopamino reguliavimo, serotonino reguliavimo arba sužadinaujų aminorūgščių reguliavimo sutrikimą.

Atsižvelgiant į turimus įrodymus, gautus iš pranešimų apie atvejus, kuriais reakcija pasikartojo atnaujinus vartojimą ir išnyko nutraukus vartojimą bei buvo atsako priklausomybė nuo dozės, galima daryti išvadą, kad yra priežastinis ryšys tarp lamotrigino ir tikų, įskaitant motorinius ir balsinius tikus. Kadangi informacija apie tikus apskritai jau yra įtraukta į PCS 4.8 skyrių, tačiau PIL nurodyti tik motoriniai tikai, visų lamotrigino turinčių vaistinių preparatų registruotojai turi atnaujinti vaistinių preparatų informacinius dokumentus, išsamiau apibūdindami šią nepageidaujamą reakciją į vaistinių preparatų ir nurodymais, kad tikai gali būti motoriniai ir (arba) balsiniai tikai.

Intraveninė lipidų (IVL) terapija gydant kardiotoksiškumą perdozavus lamotrigino

Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) ir Sirianni et al (2008) skelbiamose ataskaitose apie atvejus pranešė apie palankų intraveninės lipidų terapijos poveikį QRS išsiplėtimui pacientams, kurie nepakankamai reaguoja į natrio bikarbonatą. Tokį palankų poveikį patvirtino ir paskelbtos apžvalgos (Alyahya et al [2018], Cave et al [2009], Lee et al [2023]), ir nacionalinių toksikologijos ir (arba) apsinuodijimų centrų monografijos (Nyderlandų, Belgijos, JAV), o tai leidžia manyti, kad intraveninė lipidų terapija gali būti naudinga gydant tam tikrų lipofiliškų vaistinių preparatų sukeltą kardiotoksiškumą. Šiose apžvalgose ir monografijsė teigiama, kad intraveninė lipidų terapija neturėtų būti skiriama kaip pirmos eilės gydymas, tačiau gali būti skiriama, kai kiti gydymo būdai nepadeda. Tai papildomai pagrindžia keli veikimo mechanizmai, kuriais galima paaiškinti intraveninės lipidų terapijos veiksmingumą perdozavus lamotrigino, iš kurių labiausiai tikėtina yra lipidų absorbcijos teorija. Vaistinio preparato informacinius dokumentus papildžius kita gydymo strategija, tai gali padėti pagerinti su lamotrigino perdozavimu susijusias kardiotoksiškumo baigtis. Todėl vadovaujančioji valstybė narė (angl. *Lead Member State, LMS*) rekomenduoja atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

Pseudolinfoma

Atsižvelgiant į du literatūroje aprašytus atvejus (Reed et al 2019 [„tikėtinai“] ir Kazemi et al 2022 [„galimas“]), tris gautus savanoriškus pranešimus, kurių atvejais priežastinis ryšys įvertintas kaip „galimas“, ir žinomas odos reakcijas, padidėjusį jautrumą ir fototoksiinį lamotrigino potencialą kaip galimas šio įvykio priežastis, yra pakankamai įrodymų, kad būtų galima daryti išvadą apie priežastinį ryšį tarp odos pseudolinfomos ir lamotrigino. Todėl *LMS* rekomenduoja atnaujinti vaistinio preparato informacinius dokumentus.

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 – ~~pabrauktas~~)

Preparato charakteristikų santrauka

- 4.4 skyrius

Ispėjimas turėtų būti iš dalies pakeistas taip, kaip nurodyta toliau.

Odos išbėrimas

[...]

Pacientus, kuriems anksčiau vartojant kitų antiepilepsinių vaistinių preparatų pasireiškė alergija ar išbėrimas, reikia gydyti atsargiai, nes tokiems pacientams vartojant lamotriginą, maždaug tris kartus dažniau atsiranda nesunkus išbėrimas nei pacientams, kuriems anksčiau tokių reiškinių nebuvo.

Nustatyta, kad aziijiečių (daugiausia Han kinų ir tailandiečių kilmės asmenų) HLA-B*1502 alelis yra susijęs su Stivenso ir Džonsono (Stevens-Johnson) sindromo (SJS) / toksinės epidermio nekrolizės (TEN) atsiradimo rizika vartojant lamotriginą. Jeigu žinoma, kad toks pacientas yra HLA-B*1502 nešiotojas, reikia atidžiai apsvarstyti, ar skirti lamotriginą.

- 4.8 skyrius

Organų sistemų klasėje „Psichikos sutrikimai“ turėtų būti iš dalies pakeista (-os) toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os).

Tikai **(motoriniai ir [arba] balsiniai tikai)**

Organų sistemų klasėje „Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai“ turėtų būti iš dalies pakeista (-os) toliau nurodyta (-os) nepageidaujama (-os) reakcija (-os), nurodant, kad jos (jų) dažnis yra „nežinomas“.

Pseudolimfoma

- 4.9 skyrius

Perdozavimo gydymo rekomendacijos turėtų būti iš dalies pakeistos taip, kaip nurodyta toliau.

Gydymas

Perdozavus vaistinio preparato, pacientą reikia stacionarizuoti ir taikyti tinkamą palaikomąjį gydymą. Jeigu yra indikacijų, turi būti taikomas absorbciją mažinantis gydymas (aktyvintoji anglis). Kitas gydymas priklauso nuo klinikinių indikacijų, atsižvelgiant į galimą poveikį širdies laidumui (žr. 4.4 skyrių). **Gydant kardiotoksiškumą, kuris nepakankamai reaguoja į natrio bikarbonatą, galima apsvarstyti galimybę skirti intraveninę lipidų terapiją.** Perdozavimo gydymo hemodialize patirties nėra. Iš šešių savanorių, sergančių inkstų nepakankamumu, organizmo per 4 hemodializės valandas pasišalino 20 % lamotrigino (žr. 5.2 skyrių).

Pakuotės lapelis

2. Kas žinotina prieš vartojant <preparato pavadinimas>

[...]

Svarbi informacija apie galimas gyvybei pavojingas reakcijas

Mažai daliai <preparato pavadinimas> vartojančių žmonių pasireiškė alerginė reakcija arba odos reakcija, kuri gali būti pavojinga gyvybei ir kurios negydant, gali atsirasti dar sunkesnių sutrikimų. Tokios reakcijos yra Stivenso – Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas (SJS), toksinė epidermio nekrolizė (TEN) ir reakcija į vaistą, pasireiškianti kartu su eozinofilija ir sisteminiais simptomais (RVESS). Turite žinoti simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, vartojant <preparato pavadinimas>. **Ši rizika gali būti susijusi su azijiečių kilmės žmonių (daugiausia Han kinų ir tailandiečių) turimu genetiniu variantu. Jei esate tokios kilmės ir Jums anksčiau buvo atliktas tyrimas dėl šio genetinio varianto (HLA-B* 1502), aptarkite tai su savo gydytoju prieš vartojant <preparato pavadinimas>.**

4. Galimas šalutinis poveikis

[...]

Labai retas šalutinis poveikis

Toks poveikis gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 000 žmonių:

- nekontroliuojami **pasikartojantys** kūno judesiai **ir (arba) tariami garsai ar žodžiai** (*tikai*), nekontroliuojami akių, galvos ar liemens raumenų spazmai (*choreoatetozė*) ar kiti neįprasti kūno judesiai, pavyzdžiui, trūkčiojimai, drebulys ar sąstingis

Kitas šalutinis poveikis

- **raudoni mazgeliai ar dėmės ant odos (pseudolimfoma)**

III priedas

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Šio sutarimo įgyvendinimo tvarkaraštis

Sutarimo priėmimas <i>CMD(h)</i>	2023 m. liepos mėn. <i>CMD(h)</i> posėdis
Sutarimo priedų vertimų perdavimas nacionalinėms kompetentingoms institucijoms	2023 m. rugsėjo mėn. 03 d.
Sutarimo įgyvendinimas valstybėse narėse (registruotojas pateikia paraišką keisti registracijos pažymėjimo sąlygas)	2023 m. lapkričio mėn. 02 d.