

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:

HLA*B*15:02 alēle kā SJS/TEN prognozes faktors lamotrigīnu lietojušiem Āzijas izcelsmes pacientiem

Salīdzinājumā ar iepriekš publicētajām metaanalīzēm (Zeng *et al* (2015), Li *et al* (2014) un Cheung *et al* (2013)), Deng *et al* (2018) metaanalīze ietvēra plašāku apvienoto paraugkopu, jo tajā bija iekļauti četri jauni gadījuma un kontroles pētījumi Āzijas populācijā, un šīs metaanalīzes rezultāti liecināja, ka HLA-B*1502 alēle tika atklāta 15 no 54 (28 %) LTG ierosinātiem SJS/TEN gadījumiem un 41 no 313 (13 %) kontroles pacientiem ar lamotrigīna panesamību. Šī metaanalīze liecināja, ka Āzijas populācijā izredžu attiecība (OR) bija 2,53 (1,25 - 5,13). Saskaņā ar cita pretepilepsijas līdzekļa karbamazepīna zāļu aprakstu pirms terapijas sākšanas Āzijas populācijā ir ieteicama HLA-B*1502 testēšana, tādēļ novērojums, ka šī alēle ir saistīta arī ar lamotrigīna ierosinātu SJS/TEN, ir nozīmīgs ārstiem, kas lamotrigīnu var apsvērt kā karbamazepīnam alternatīvu terapijas līdzekli. Lamotrigīna zāļu informācija jāpapildina ar informāciju, ka Āzijas izcelsmes pacientiem ar HLA-B*1502 alēli ir palielināts SJS/TEN risks.

Rauste jeb tiks (motoriska un vokāla rauste)

Ir zināms, ka lamotrigīns var izraisīt rausti jeb tiku (reģistrēta nevēlama blakusparādība), taču šo informāciju var precizēt. Deviņi aprakstītie gadījumi pēc lamotrigīna lietošanas ietver sešus labi dokumentētus raustes, tai skaitā motoriskas un vokālas raustes, gadījumu aprakstus (Angus leppan (2019)) un 3 atsevišķus gadījumu aprakstus - Lombroso (1999), Seemuller (2006) un Alkin (2007). Lai arī literatūrā ir izteiktas vairākas hipotēzes par iespējamo darbības mehānismu, tai skaitā dopamīna regulāciju, serotonīna regulāciju vai ierosu pastiprinošo aminoskābju (IPA) regulāciju, precīzu darbības mehānismu noteikt nav iespējams.

Ņemot vērā gadījumu aprakstus, kuros ziņots par blakusparādības sākšanos, atsākot lietot zāles, un tās izzušanu, pārtraucot lietot zāles, kā arī devas un atbildreakcijas saistību, var izdarīt secinājumu par cēlonisku lamotrigīna saistību ar rausti, tai skaitā motorisku un vokālu rausti. Tā kā zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā norādītā blakusparādība ir rauste (tiks), bet lietošanas instrukcijā tā precizēta kā motoriska rauste, visu lamotrigīnu saturošo zāļu RAĪ ir jāpapildina zāļu informācija, sīkāk aprakstot šo NBP un norādot, ka rauste var ietvert motorisku un/vai vokālu rausti.

Intravenoza lipīdu (IVL) terapija, ārstējot kardiotsksicitāti pēc lamotrigīna pārdozēšanas

Castanares *et al* (2012), Chavez *et al* (2015) un Sirianni *et al* (2008) publicētajos gadījuma aprakstos ziņots, ka intravenozai lipīdu terapijai (IVL) ir bijusi pozitīva ietekme uz QRS intervāla pagarinājumu pacientiem ar nepietiekamu atbildreakciju uz nātrija bikarbonātu. Šī pozitīvā ietekme ir apstiprināta arī publicētajos pārskatos (Alyahya *et al* (2018), Cave *et al* (2009), Lee *et al* (2023)) un nacionālo toksikoloģijas centru monogrāfijās (Nīderlandē, Beļģijā un ASV), un tas liecina, ka IVL terapijai var būt praktiska nozīme dažu lipofīlu ārstniecības līdzekļu izraisītas kardiotsksicitātes ārstēšanā. Šis pārskata publikācijas un monogrāfijas liecina, ka IVL terapija nav lietojama kā pirmās izvēles ārstēšanas metode, bet gan gadījumos, kad citas terapijas metodes nav bijušas efektīvas. Papildu pamatojumu sniedz vairāki iespējamie darbības mehānismi, kas ļauj izskaidrot IVL efektivitāti lamotrigīna pārdozēšanas gadījumā, un ticamākais no tiem ir lipīdu akumulācijas (lipid sink) teorija. Vēl vienas papildu terapijas stratēģijas norādīšana zāļu informācijā var sekmēt ar lamotrigīna pārdozēšanu saistītās kardiotsksicitātes ārstēšanas iznākumu uzlabošanu. Tādēļ vadošā dalībvalsts iesaka papildināt zāļu informāciju.

Pseudolymphoma

Ņemot vērā divus publicētos gadījumu aprakstus: *Reed et al 2019* (ļoti iespējama) un *Kazemi et al 2022* (iespējama), trīs spontānus ziņojumus, kuros cēlonība novērtēta kā “iespējama”, un zināmo lamotrigīna spēju izraisīt ādas reakcijas, paaugstinātu jutību un fototoksicitāti, kas ir šīs blakusparādības iespējamais mehānisms, ir pietiekami daudz pierādījumu, lai izdarītu secinājumu, ka lamotrigīns ir cēloniski saistīts ar ādas pseudolymphomu. Tādēļ vadošā dalībvalsts iesaka papildināt zāļu informāciju.

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 ir pārsvītrots)

Zāļu apraksts

- 4.4. apakšpunkts

Brīdinājumā ir jāveic turpmāk norādītie grozījumi:

Izsitumi uz ādas

[...]

Piesardzība jāievēro, arī ārstējot pacientus, kuriem anamnēzē ir alerģija vai izsitumi saistībā ar citu pretepilepsijas līdzekļu lietošanu, jo viņiem mazāk nopietnu izsitumu biežums pēc lamotrigīna terapijas bija aptuveni trīs reizes lielāks nekā pacientiem bez šādas anamnēzes.

Pierādīts, ka *HLA-B*1502* alēle Āzijas izcelsmes pacientiem (galvenokārt haņu ķīniešiem un taizemiešiem), lietojot lamotrigīnu, ir saistīta ar SJS/TEN attīstības risku. Pozitīvas *HLA-B*1502* alēles gadījumā lamotrigīna lietošana šādiem pacientiem ir rūpīgi jāizvērtē.

- 4.8. apakšpunkts

OSK grupā “Psihiskie traucējumi” ir jāveic izmaiņas informācijā par šādām blakusparādībām:

Tīks (**motoriska un/vai vokāla rauste**)

OSK grupā “Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi” ar sastopamības biežumu “nav zināms” jāpievieno turpmāk norādītā nevēlamā blakusparādība:

Pseudolīmfo

- 4.9. apakšpunkts

Ieteikumos par aprūpi pārdozēšanas gadījumā ir jāveic šādi grozījumi:

Ārstēšana

Pārdozēšanas gadījumā pacients jāievieto slimnīcā un tam jāsniedz atbilstoša balstterapija. Ja indicēts, jāveic ārstēšana, kas vērsta uz uzsūkšanās samazināšanu (aktivētā ogle). Turpmāk ārstēšana jāveic atbilstoši klīniskām indikācijām, ņemot vērā iespējamo ietekmi uz sirds impulsu pārvadi (skatīt 4.4. apakšpunktu). **Ja kardiotoksicitāte nepietiekami reaģē uz terapiju ar nātrija bikarbonātu, var apsvērt intravenozu lipīdu terapiju.** Nav pieredzes par hemodialīzes izmantošanu, ārstējot pārdozēšanu. Sešiem brīvprātīgajiem ar nieru mazspēju 20 % lamotrigīna devas tika izvadīti no organisma 4 stundas ilgas hemodialīzes sesijas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Lietošanas instrukcija

2. Kas Jums jāzina pirms <zāļu nosaukums> lietošanas

[...]

Svarīga informācija par iespējami dzīvībai bīstamām blakusparādībām

Nelielam skaitam cilvēku, kuri lieto <zāļu nosaukums>, rodas alerģiskas reakcijas vai iespējami dzīvībai bīstamas ādas reakcijas, kas var kļūt par smagākiem traucējumiem, ja netiek ārstētas. Pie šīm reakcijām pieder Stīvensa-Džonsona sindroms (SJS), toksiska epidermas nekrolīze (TEN) un zāļu izraisīta reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS). Jums ir jāzina šo reakciju simptomi, lai varētu pievērst tiem uzmanību <zāļu nosaukums> lietošanas laikā. **Cilvēkiem ar Āzijas izcelsmi (galvenokārt haņu ķīniešiem un taizemiešiem) šis risks var būt saistīts ar noteiktu gēnu variantu. Ja Jums ir šāda izcelsme un iepriekš ir noskaidrots, ka esat šāda gēna varianta (HLA-B* 1502) nēsātājs, pirms <zāļu nosaukums> lietošanas pārrunājiet to ar ārstu.**

4. Iespējamās blakusparādības

[...]

Ļoti retas blakusparādības

Tās var rasties līdz 1 no 10 000 cilvēkiem:

- nekontrolējamas **atkārtotas** ķermeņa kustības **un/vai skanu vai vārdu izdošana** (*tiks*), nekontrolējamas muskuļu spazmas, kas skar acis, galvu un rumpi (horeoatetoze), vai citas neparastas ķermeņa kustības, piemēram, raustīšanās, drebēšana vai stīvums

Citas blakusparādības

- **sarkani mezgliņi vai plankumi uz ādas (pseidolimfoma)**

III pielikums

Šīs vienošanās ieviešanas grafiks

Šis vienošanās ieviešanas grafiks

<i>CMDh</i> vienošanās pieņemšana	2023. gada jūlija <i>CMDh</i> sanāksme
Vienošānās pielikumu tulkojumu nosūtīšana valstu kompetentajām iestādēm	03/09/2023
Vienošānās ieviešana, ko veic dalībvalstis (reģistrācijas apliecības īpašnieks iesniedz izmaiņu pieteikumu)	02/11/2023