

י"ט באדר א', התשפ"ד

צוות רפואי נכבד,

28/02/2024

60870524

אזהרת בטיחות: תופעות לוואי עוריות חמורות בחשיפה ל-Lamotrigine

במחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי התקבלו דיווחים אודות תופעות לוואי עוריות חמורות (Severe SCARs - cutaneous adverse reactions) במטופלים שנטלו Lamotrigine. מסמך זה נועד להגביר את מודעות הצוותים הרפואיים לתופעות לוואי אלה ולגורמי הסיכון.

להלן עיקרי הדברים:

- תופעות לוואי עוריות חמורות בינהן תסמונת סטיבנס-ג'ונסון (Stevens-Johnson syndrome), נמק אפידרמי רעלני (Toxic epidermal necrolysis –TEN) ותסמונת התגובה התרופתית עם אאוזינופליה ותסמינים מערכתיים (Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms –DRESS) הינן ידועות ומוכרות בחשיפה ל-Lamotrigine. תופעות אלה נדירות אך עלולות להיות מסכנות חיים.
- הסיכון לפתח תופעות עוריות חמורות במהלך הטיפול בתרופה, גבוה יותר בילדים מאשר במבוגרים.
- גורמי סיכון אפשריים נוספים לתופעות אלה כוללים מינון התחלתי גבוה, עליה מהירה במינון וטיפול משולב עם Valproic acid.
- על מנת למזער את הסיכון לתופעות אלה, יש לפעול לפי הנחיות המתן, המפורטות בעלון לרופא, ביניהן:
 - התחלת טיפול במינון נמוך ועלייה הדרגתית במינון התרופה על פני מספר שבועות.
 - המנה ההתחלתית המומלצת של Lamotrigine נמוכה יותר והעלייה במינון מדורגת יותר כאשר הטיפול ניתן בשילוב עם Valproic acid.
 - יש להעריך את הצורך בהתחלה הדרגתית גם במקרה של החזרת טיפול לאחר הפסקתו כתלות במשך הזמן שעבר ממועד נטילת המנה האחרונה.
 - במקרה של הופעת פריחה במהלך הטיפול, יש לבצע הערכה רפואית מיידית ובמידה ויש חשד לקשר לתרופה, יש להפסיק את הטיפול ב-Lamotrigine. יש להעריך את הצורך בטיפול חלופי ולהתחיל אותו בהקדם האפשרי
 - אין להתחיל טיפול מחדש במידה והטיפול הופסק על רקע פריחה כתוצאה מ-Lamotrigine, אלא אם התועלת עולה על הסיכון.
 - בכל מקרה אין להתחיל טיפול מחדש במידה והמטופל פיתח SJS, TEN ו-DRESS.
 - יש להגביר את מודעות המטופלים לסימנים ותסמינים המחייבים פנייה מיידית לעזרה רפואית.

מידע נוסף:

תופעות לוואי עוריות חמורות הינן תופעות ידועות ומתועדות בחשיפה ל-Lamotrigine. התופעות כוללות, בין היתר, SJS, TEN ו-DRESS. תופעות לוואי אלה נדירות ובעלות שיעור גבוה של תחלואה קשה ותמותה.

גורמי סיכון אפשריים לתופעות עוריות חמורות בחשיפה ל-Lamotrigine כוללים: גיל מתחת ל-13 שנים, מינון התחלתי גבוה, נטילה משולבת עם Valproic acid והיסטוריה של פריחה כתוצאה מטיפול בתרופות לאפילפסיה. תגובות עוריות מסכנות חיים דווחו לרוב בטווח של שבועיים עד שמונה שבועות מתחילת הטיפול, אולם דווחו מקרים גם לאחר חשיפה ממושכת יותר.

בין התסמינים של SJS ו-TEN: חום, חולשה, כאבי שרירים, כאב גרון, דלקת עיניים, אריתמה, שלפוחיות, קילוף העור, מעורבות ריריות ומעורבות סיסטמית.
בין התסמינים של DRESS: חום, פריחה ו/או לימפאדנופתיה, בצקת בפנים, אוזינופיליה והפרעות בספירת דם וכן מעורבות של איברים נוספים (כבד, כליות, ריאות ועוד).

במאגר הדיווחים של המחלקה לניהול סיכונים במשרד הבריאות [מספטמבר 2014 עד לפברואר 2024] התקבלו 35 דיווחים על תופעות לוואי עוריות מהן 24 הוגדרו ע"י המדווח כחמורות. ב-11 דיווחים צוינו תופעות הלוואי DRESS, SJS ו-TEN עפ"י החלוקה הבאה: 6 דיווחי DRESS, 3 דיווחי SJS ו-2 דיווחי TEN. נציין כי דיווחים אחרים כללו תופעות לוואי, שאינן ספציפיות ללא מידע מספק ולכן לא ניתן לקבוע האם מדובר ב-DRESS, SJS או TEN. דיווחים אלה לא נכללו בפירוט מטה.

כל האירועים הובילו לאשפוז. לא דווחו אירועים, שהסתיימו במוות. חמישה דיווחים התקבלו מצוותים רפואיים ושישה באמצעות בעלי הרישום. במקרים בהם צוינה התוויה, התכשיר ניתן למחלה דו קוטבית (3), הפרעת אישיות גבולית (1), דיכאון (1) ופרכוסים (1).

ב-3 מקרים צוין מינון התחלתי, כאשר ב-2 מהם המינון ההתחלתי היה גבוה מהמומלץ בעלון ובמקרה נוסף העלייה ההדרגתית במינון הייתה מהירה יותר מההנחיות המפורטות בעלון לרופא. ב-4 מהמקרים דווח על נטילה במקביל של Valproic acid.

הזמן עד להופעת תופעות הלוואי דווח בשמונה מהמקרים, כאשר הזמן החציוני לתופעה היה 14 ימים (טווח של 7-28 ימים).

גיל המטופל דווח בתשעה מהמקרים כאשר הגיל החציוני היה 19 שנים (טווח של 5 עד 39 שנים). בשניים מהם גיל המטופל היה נמוך מ-13 שנים.

לסיכום, גורמי הסיכון שזוהו בדיווחים, שהתקבלו במשרד הבריאות לתופעות לוואי עוריות היו מינון התחלתי גבוה, עליה מהירה מדי במינון ושילוב עם Valproic acid.

המלצות למזעור הסיכון לתופעות עוריות חמורות:

- יש להקפיד על הנחיות המתן (מינון התחלתי ואופן עליית המינון עד למינון האחזקה המיטבי) המופיעות בעלון לרופא של התכשירים לפי גיל, התוויה ותרופות נלוות [בדגש על שילוב עם Valproic acid (מעכב גלוקורונידציה של Lamotrigine) או עם תכשירים אחרים (המשפיעים גלוקורונידציה של Lamotrigine)].

- בכל המטופלים (מבוגרים וילדים) המפתחים פריחה במהלך הטיפול – יש לבצע הערכה מיידית ולהפסיק את הטיפול ב-Lamotrigine, אלא אם הפריחה לא מיוחסת לטיפול בתרופה באופן וודאי. יש להעריך את הצורך בטיפול חלופי ולהתחיל אותו בהקדם האפשרי
- מומלץ לא להתחיל טיפול מחדש במטופלים שחוו פריחה במהלך הטיפול, אלא אם התועלת עולה על הסיכון.
- במידה והמטופל מפתח SJS, TEN או DRESS, אין להתחיל טיפול מחדש ב-Lamotrigine.
- יש להגביר את מודעות המטופלים לסימנים ותסמינים הדורשים פנייה לעזרה רפואית מיידית ובכלל זה: כל מקרה של פריחה עורית, אדמומיות בעור, שלפוחיות וקילוף העור וכיבים ברקמות (בפה, באף, באיברי מין), חום, נפיחות בפנים ובבלוטות, דימומים לא צפויים, כאב גרון, עליה ברמות אנזימי כבד ואאזינופיליה.

למידע נוסף אודות התכשיר, יש לעיין בעלון לרופא.

מידע אודות התרופה:

Lamotrigine רשום בישראל להתוויות הבאות:

Epilepsy

- Adults and adolescents aged 13 years and above
 - o Adjunctive or monotherapy treatment of partial seizures and generalised seizures, including tonic-clonic seizures.
 - o Seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome. Lamotrigine is given as adjunctive therapy but may be the initial antiepileptic drug (AED) to start with in Lennox-Gastaut syndrome
- Children and adolescents aged 2 to 12 years
 - o Adjunctive treatment of partial seizures and generalised seizures, including tonic-clonic seizures and the seizures associated with Lennox-Gastaut syndrome
 - o Monotherapy of typical absence seizures.

Bipolar disorder

Adults aged 18 years and above

Prevention of depressive episodes in patients with bipolar I disorder who experience predominantly depressive episodes

Lamotrigine is not indicated for the acute treatment of manic or depressive episodes.



התכשירים הרשומים בישראל:

בעל רישום	תכשיר מסחרי
TRIMA ISRAEL PHARMACEUTICAL PRODUCTS MAABAROT LTD	Lamogine
DEXCEL LTD, ISRAEL	Lamodex
GLAXO SMITH KLINE (ISRAEL) LTD	Lamictal

המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי ממשיכה לעקוב אחר תופעות לוואי ומידע בטיחותי מהארץ ומהעולם. אנא דווחו על תופעות לוואי באמצעות [הטופס המקוון](#) או [לתיבת מייל תופעות לוואי מתרופות](#)

בברכה,

ד"ר עינת גורליק

מנהלת המחלקה לניהול סיכונים ומידע תרופתי

מקורות:

1. Brickel N, Shaikh H, Kirkham A, Davies G, Chalker M, Yoshida P. Collaboration in pharmacovigilance: lamotrigine and fatal severe cutaneous adverse reactions - a review of spontaneous reports. Ther Clin Risk Manag. 2017 Jul 20;13:897-903. doi: 10.2147/TCRM.S131021. PMID: 28790833; PMCID: PMC5530068.
2. Tisdale, James E., and Douglas A. Miller. Drug-Induced Diseases : Prevention, Detection, and Management. Third edition. Bethesda, MD: American Society of Health-System Pharmacists, 2018: 100-112
3. Lamotrigine. In: Clinical Pharmacology: Elsevier Inc 2024. Available from: www.clinicalpharmacology.com. Accessed Feb 21, 2024. Subscription required to view.
4. [עלון לרופא המאושר בישראל](#), Accessed Feb 4, 2024