

Приложение I

**Научни заключения и основания за промяна на условията на разрешението(ята) за
употреба**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно ПАДБ за ламотрижин, научните заключения са, както следва:

Алелът HLA*B-15:02 като предиктор за синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза при пациенти от азиатски произход, лекувани с ламотрижин

В сравнение с предишни публикувани метаанализи (Zeng и др. (2015), Li и др. (2014) и Cheung и др. (2013)), метаанализът на Deng и др. (2018) включва четири нови проучвания тип „случай-контрола“ в азиатска популация, представяйки по този начин по-голяма сборна извадка, и показва, че HLA-B*1502 е установен в 15 от 54 (28%) случая на синдром на Stevens-Johnson (Stevens-Johnson syndrome – SJS)/токсична епидермална некролиза (toxic epidermal necrolysis – TEN), предизвикани от ламотрижин, и при 41 от 313 (13%) контроли с поносимост към ламотрижин. Метаанализът показва OR (odds ratio, съотношение на шансовете) 2,53 (1,25 – 5,13) в азиатската популация. Тъй като в кратката характеристика на продукта (КХП) на друго антиепилептично лекарство – карбамазепин, за азиатската популация се препоръчва изследване за HLA-B*1502 преди започване на лечението, счита се, че информация за наблюдаваната връзка на този алел също и със SJS/TEN, предизвикан от ламотрижин, ще е от полза за предписващите лекари, които може да обмислят лечение с ламотрижин като алтернатива на това с карбамазепин. Продуктовата информация на ламотрижин трябва да се актуализира с информация относно повишения риск от SJS/TEN при пациенти с азиатски произход, носители на HLA-B*1502.

Тикове (двигателни и вокални тикове)

Тикове са известни при употребата на ламотрижин (описана нежелана лекарствена реакция, НЛР), но могат да бъдат допълнително конкретизирани. Девет случая включват шест добре документирани съобщения за случаи на тикове, включващи двигателни и вокални тикове при употребата на ламотрижин (Angus leppan (2019)), и 3 случая, съобщени съответно от Lombroso (1999), Seemuller (2006) и Alkin (2007). Не може да се определи точен механизъм на действие, въпреки че в литературата са предложени няколко механизма на действия, включващи допаминава регулация, серотонинова регулация или регулация посредством аминокиселините с възбудно действие.

Като се вземат предвид наличните доказателства от случаите със съобщено възобновяване на реакцията при повторен прием на лекарството и отзвучаване на реакцията след преустановяване на приложението на лекарството, и зависимостта на отговора от дозата, може да се направи заключение, че съществува причинно-следствена връзка между ламотрижин и тикове, включително двигателни и вокални тикове. Тъй като в точка 4.8 на КХП тикове са включени като общо понятие, а в листовката са посочени само като двигателни тикове, притежателите на разрешенията за употреба на всички продукти, съдържащи ламотрижин, трябва да актуализират продуктовата информация с допълнително охарактеризиране на тази НЛР, като отразят, че тикове може да включват двигателни и/или вокални тикове.

Интравенозно приложение на липиди за лечение на кардиотоксичност при предозиране на ламотрижин

В съобщения за случаи, публикувани от Castanares и др. (2012), Chavez и др. (2015), и Sirianni и др. (2008), се съобщава положителен ефект на интравенозно приложение на липиди (intravenous lipid – IVL) по отношение на разширяването на QRS-комплекса при пациенти с недостатъчен отговор към натриев бикарбонат. В подкрепа на този положителен ефект са и публикуваните обзори (Alyahya и др. (2018), Cave и др. (2009) Lee и др. (2023)) и монографии на национални токсикологични центрове (Нидерландия, Белгия и САЩ), предполагащи, че лечение с IVL

може да има роля за лечението на кардиотоксичност, причинена от определени липофилни лекарства. От тези обзори и монографии следва, че лечение с IVL не трябва да се прилага като първи избор на лечение, но може да се приложи при неуспех на другите лечения. Това се подкрепя допълнително от наличието на няколко механизма на действие, които могат да обяснят ефективността на IVL при предозиране на ламотрижин, от които теорията на „липидната мивка“ (lipid sink theory) се смята за най-правдоподобна. Добавянето на допълнителна стратегия на лечение в продуктова информация може да допринесе за подобряване на изхода в случаите на кардиотоксичност, свързана с предозиране на ламотрижин. Поради това водещата държава членка препоръчва актуализиране на продуктова информация.

Псевдолимфом

Като се имат предвид две публикувани съобщения за случаи – Reed и др. 2019 (вероятен), и Kazemi и др. 2022 (възможен), трите спонтанни съобщения, при които наличието на причинно-следствена връзка е оценено като „възможно“, и известните за ламотрижин кожни реакции, свръхчувствителност и фотоксичен потенциал, като възможни причини, довели до това събитие, има достатъчно доказателства, за да се направи заключение за причинно-следствена връзка между кожен псевдолимфом и ламотрижин. Поради това водещата държава членка препоръчва актуализиране на продуктова информация.

CMDh се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за ламотрижин CMDh счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) ламотрижин, е непроменено с предложените промени в продуктова информация.

CMDh достигна до становище, че разрешението(ята) за употреба на продуктите, попадащи в обхвата на настоящата единна оценка на ПАДБ, трябва да бъде(ат) изменено(и). В случаите, при които други лекарствени продукти, съдържащи ламотрижин, са понастоящем разрешени за употреба в ЕС или са предмет на бъдещи процедури по разрешаване за употреба в ЕС, CMDh препоръчва засегнатите държави членки и заявителите/притежателите на разрешенията за употреба да вземат предвид това становище на CMDh.

Приложение II

Изменения в продуктова информация на лекарствен(и) продукт(и), разрешен(и) по национални процедури

Изменения, които трябва да бъдат включени в съответните точки на продуктова информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~задраскан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4

Едно от предупрежденията трябва да се измени, както следва:

Кожен обрив

[...]

По време на лечението на пациенти с анамнеза за кожен обрив или алергия към други АЕЛ се изисква специално внимание, тъй като установената честота на незначително изразен обрив след лечение с ламотрижин е около три пъти по-висока при такива пациенти в сравнение с тези без подобна анамнеза.

Установено е, че алелът HLA-B*1502 при лица с азиатски произход (предимно китайци от етническата група Хан и тайландци) е свързан с риск от развитие на синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза при лечение с ламотрижин. Употреба на ламотрижин при такива пациенти трябва да бъде внимателно обмислена, ако е известно, че са положителни за HLA-B*1502.

- Точка 4.8

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се измени(ят) в СОК „Психични нарушения“:

Тикове (**двигателни и/или вокални тикове**)

Следната(ите) нежелана(и) реакция(и) трябва да се измени(ят) в СОК „Нарушения на кръвта и лимфната система“ в категория по честота „с неизвестна честота“:

Псевдолимфом

- Точка 4.9

Препоръките за лечение на предозирането трябва да се изменят, както следва:

Лечение

При предозиране пациентът трябва да постъпи в болнично заведение и да бъде подложен на адекватно поддържащо лечение. При необходимост трябва да бъде направено лечение, насочено към намаляване на абсорбцията (активен въглен). По-нататъшното поведение трябва да бъде както е клинично показано, като се вземат предвид потенциалните ефекти върху сърдечната проводимост (вж. точка 4.4). **Може да се обмисли интравенозно приложение на липиди за лечение на кардиотоксичността, ако тя не се повлиява достатъчно от натриев бикарбонат.** Няма опит с хемодиализата в лечението на предозирането. При шест доброволци с бъбречна недостатъчност, 20% от ламотрижина са били отстранени от организма по време на 4-часовата хемодиализна сесия (вж. точка 5.2).

Листовка

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете <продукт>

[...]

Важна информация относно потенциално животозастрашаващи реакции

Малък брой пациенти, приемащи <продукт>, развиват алергична реакция или потенциално животозастрашаваща реакция от страна на кожата, които могат да прераснат в по-сериозни проблеми, ако бъдат оставени без лечение. Това може да включва синдром на Стивънс – Джонсън, токсична епидермална некролиза и лекарствена реакция с еозинофилия и системни симптоми (DRESS). Вие трябва да сте запознати със симптомите, за да наблюдавате за появата им, докато приемате <продукт>. **Този риск може да е свързан с наличие на определен вариант на ген при хора с азиатски произход (главно китайци от етническата група Хан и тайландци). Ако сте с такъв произход и някога при изследване е установено, че сте носители на този вариант на гена (HLA-B* 1502), обсъдете това с лекаря си преди да приемете <продукт>.**

4. Възможни нежелани реакции

[...]

Много редки нежелани реакции

Могат да засегнат до 1 на 10 000 пациенти:

- неконтролирани **повтарящи се** движения на тялото **и/или неконтролируемо издаване на звуци или изричане на думи (тикове)**, неконтролирани мускулни спазми, засягащи очите, главата и торса (*хореоатетоза*) или други необичайни движения на тялото като потрепване, треперене или скованост

Други нежелани реакции

- **червени възелчета или петна по кожата (псевдолимфом)**

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

Приемане на становището на CMDh:	юли 2023 г., на заседание на CMDh
Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи:	03 септември 2023 г.
Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба):	02 ноември 2023 г.