

Παράρτημα Ι

Επιστημονικά πορίσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(ών) κυκλοφορίας

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της Επιτροπής Φαρμακοεπαγρύπνησης-Αξιολόγησης Κινδύνου (PRAC) σχετικά με τις Εκθέσεις Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την λαμοτριγίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Το αλληλίο HLA*B-15:02 ως προγνωστικός παράγοντας SJS/TEN σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής που έλαβαν λαμοτριγίνη

Σε σύγκριση με προηγούμενες δημοσιευμένες μετα-αναλύσεις (Zeng et al (2015), Li et al (2014) και Cheung et al (2013)), η μετα-ανάλυση των Deng et al (2018) περιελάμβανε τέσσερις νέες μελέτες περιπτώσεων ελέγχου σε Ασιατικό πληθυσμό με αποτέλεσμα μεγαλύτερο ομαδοποιημένο μέγεθος δείγματος και έδειξε ότι το HLA-B*1025 ανιχνεύτηκε σε 15 από 54 (28%) περιπτώσεις SJS/TEN που προκλήθηκαν από LTG και σε 41 από 313 (13%) μάρτυρες με ανοχή στη λαμοτριγίνη. Η μετα-ανάλυση κατέληξε σε OR 2,53 (1,25 - 5,13) στον Ασιατικό πληθυσμό. Καθώς για ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο την καρβαμαζεπίνη κατά την ΠΧΠ συνιστάται ο έλεγχος του HLA-B*1502 σε Ασιατικό πληθυσμό πριν από την έναρξη της θεραπείας, οι πληροφορίες σχετικά με την παρατηρούμενη συσχέτιση αυτού του αλληλίου και με SJS/TEN που προκαλείται από την λαμοτριγίνη, θεωρούνται ενημερωτικές για τους συνταγογράφους που μπορεί να εξετάσουν τη λαμοτριγίνη ως εναλλακτική θεραπεία αντί της καρβαμαζεπίνης. Οι συνταγογραφικές πληροφορίες της λαμοτριγίνης θα πρέπει να επικαιροποιηθούν με πληροφορίες σχετικά με τον αυξημένο κίνδυνο SJS/TEN σε ασθενείς Ασιατικής καταγωγής με HLA-B*1502.

Τικ (κινητικά και φωνητικά τικ)

Τα τικ είναι γνωστά για τη λαμοτριγίνη (αναφερόμενη Ανεπιθύμητη ενέργεια) αλλά μπορούν να προσδιοριστούν περαιτέρω. Εννέα περιπτώσεις περιελάμβαναν έξι καλά τεκμηριωμένες αναφορές περιστατικών τικ, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών και φωνητικών τικ με λαμοτριγίνη (Angus Ierpan (2019)) και 3 περιπτώσεις κατά αντιστοίχιση, Lombroso (1999), Seemuller (2006) και Alkin (2007). Δεν ήταν δυνατόν να προσδιοριστεί σαφής μηχανισμός δράσης, αν και έχουν προταθεί αρκετοί μηχανισμοί δράσης στη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης της ρύθμισης της ντοπαμίνης, της ρύθμισης της σεροτονίνης ή της ρύθμισης των διεγερτικών αμινοξέων (EAAs).

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα από τις περιπτώσεις που αναφέρουν θετική δοκιμασία επαναπρόκλησης και θετική δοκιμασία παύσης πρόκλησης και τη σχέση δόσης-απόκρισης, μπορεί να συναχθεί μια αιτιώδης σχέση μεταξύ λαμοτριγίνης και τικ, συμπεριλαμβανομένων των κινητικών και φωνητικών τικ. Δεδομένου ότι γενικά τα τικ περιλαμβάνονται στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, αλλά στο ΦΟΧ προσδιορίζονται μόνο ως κινητικά τικ, οι ΚΑΚ όλων των προϊόντων που περιέχουν λαμοτριγίνη θα πρέπει να επικαιροποιήσουν τις πληροφορίες προϊόντος με περαιτέρω χαρακτηρισμό αυτής της ανεπιθύμητης ενέργειας και να αντικατοπτρίζουν ότι τα τικ μπορεί να περιλαμβάνουν κινητικά και/ή φωνητικά τικ.

Ενδοφλέβια λιπιδική θεραπεία (IVL) στην αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας από υπερδοσολογία λαμοτριγίνης

Δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών από τους Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) και Sirianni et al (2008) αναφέρουν θετική επίδραση της ενδοφλέβιας λιπιδικής θεραπείας (IVL) στη διεύρυνση του QRS σε ασθενείς που ανταποκρίνονται ανεπαρκώς στο διττανθρακικό νάτριο. Αυτή η θετική επίδραση υποστηρίζεται περαιτέρω από δημοσιευμένες ανασκοπήσεις (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) και μονογραφίες εθνικών τοξικολογικών/κέντρων δηλητηριάσεων (Ολλανδία, Βέλγιο και ΗΠΑ) που υποδηλώνουν ότι η θεραπεία με IVL μπορεί να έχει ρόλο στην αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας που προκαλείται από ορισμένα λιπόφιλα φάρμακα. Αυτές οι ανασκοπήσεις και οι μονογραφίες υποδηλώνουν ότι η θεραπεία IVL δεν πρέπει να χρησιμοποιείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής, αλλά μπορεί να χρησιμοποιηθεί εάν άλλες θεραπείες αποτύχουν. Πρόσθετη υποστήριξη παρέχεται από τη διαθεσιμότητα αρκετών μηχανισμών δράσης που μπορούν να εξηγήσουν την αποτελεσματικότητα της IVL στην υπερδοσολογία λαμοτριγίνης, από τους οποίους η θεωρία της απορρόφησης λιπιδίων θεωρείται η πιο εύλογη. Επιπρόσθετα, μια άλλη στρατηγική

θεραπείας στις πληροφορίες του προϊόντος μπορεί να συμβάλει στη βελτίωση των αποτελεσμάτων της καρδιοτοξικότητας που σχετίζεται με την υπερδοσολογία λαμοτριγίνης. Επομένως, το LMS συνιστά επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Ψευδολέμφωμα

Λαμβάνοντας υπόψη δύο δημοσιευμένες αναφορές περιστατικών Reed et al 2019 (πιθανό) και Kazemi et al 2022 (ενδεχόμενο), οι τρεις αυθόρμητες αναφορές με αιτιότητα που αξιολογήθηκε ως «ενδεχόμενη» και οι γνωστές δερματικές αντιδράσεις, η υπερευαισθησία και το φωτοτοξικό δυναμικό για τη λαμοτριγίνη ως πιθανοί οδοί για αυτό το συμβάν, υπάρχουν επαρκή στοιχεία για να συμπεράνουμε την αιτιώδη σχέση μεταξύ δερματικού ψευδολεμφώματος και λαμοτριγίνης. Επομένως, το LMS συνιστά επικαιροποίηση των πληροφοριών του προϊόντος.

Η CMDh συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για την λαμοτριγίνη, η CMDh έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λαμοτριγίνη παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CMDh καταλήγει στο συμπέρασμα ότι η(οι) άδεια(ες) κυκλοφορίας των προϊόντων που εμπίπτουν στο πλαίσιο εφαρμογής της παρούσας διαδικασίας αξιολόγησης ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθούν. Στον βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμοτριγίνη και διαθέτουν ήδη άδεια κυκλοφορίας στην ΕΕ ή υπόκεινται σε μελλοντικές διαδικασίες έκδοσης άδειας κυκλοφορίας στην ΕΕ, η CMDh συνιστά στα ενδιαφερόμενα Κράτη Μέλη και στους αιτούντες/κατόχους αδειών κυκλοφορίας να δώσουν την απαραίτητη προσοχή σε αυτή τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II
Τροποποιήσεις στις πληροφορίες των εθνικά εγκεκριμένων φαρμακευτικών προϊόντων

Τροποποιήσεις που πρέπει να συμπεριληφθούν στις αντίστοιχες παραγράφους των πληροφοριών του προϊόντος (νέο κείμενο με υπογράμμιση και έντονη γραφή, διαγεγραμμένο κείμενο με διακριτή διαγραφή)

Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος

- Παράγραφος 4.4

Μια προειδοποίηση πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

Δερματικό εξάνθημα

[...]

Εφιστάται επίσης προσοχή κατά τη θεραπεία ασθενών με ιστορικό αλλεργίας ή εξανθημάτων σε άλλα ΑΕΦ, εφόσον η συχνότητα μη σοβαρών εξανθημάτων μετά τη θεραπεία με λαμοτριγίνη σε αυτούς τους ασθενείς ήταν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερη από ό,τι σε ασθενείς χωρίς παρόμοιο ιστορικό.

Το αλληλίο HLA-B*1502 σε άτομα ασιατικής (κυρίως Κινεζικής Χαν και Ταϊλανδικής) καταγωγής έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με τον κίνδυνο ανάπτυξης SJS/TEN όταν λαμβάνουν θεραπεία με λαμοτριγίνη. Εάν είναι γνωστό ότι αυτοί οι ασθενείς είναι θετικοί στο HLA-B*1502, η χρήση λαμοτριγίνης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά.

- Παράγραφος 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να τροποποιηθούν στην ΚΟΣ Ψυχιατρικές διαταραχές:

Τικ (κινητικά και/ή φωνητικά τικ)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να τροποποιηθούν στην ΚΟΣ Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος με συχνότητα «μη γνωστές»:

Ψευδολέμφωμα

- Παράγραφος 4.9

Οι συστάσεις για τη διαχείριση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να τροποποιηθούν ως εξής:

Θεραπεία

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας ο ασθενής πρέπει να εισαχθεί στο νοσοκομείο και να λάβει κατάλληλη υποστηρικτική θεραπεία. Εάν υπάρχει ένδειξη, πρέπει να εφαρμόζεται θεραπευτική αγωγή με σκοπό τη μείωση της απορρόφησης (ενεργός άνθρακας). Επιπλέον αντιμετώπιση πρέπει να εφαρμόζεται σύμφωνα με την κλινική ένδειξη λαμβάνοντας υπόψη τις πιθανές επιδράσεις στην καρδιακή αγωγιμότητα (βλέπε παράγραφο 4.4). **Η χρήση ενδοφλέβιας λιπιδικής θεραπείας μπορεί να εξεταστεί για την αντιμετώπιση της καρδιοτοξικότητας που ανταποκρίνεται ανεπαρκώς στο διττανθρακικό νάτριο.** Δεν υπάρχει εμπειρία με την εφαρμογή αιμοκάθαρσης σαν θεραπεία της υπερδοσολογίας. Σε έξι εθελοντές με νεφρική ανεπάρκεια, το 20% της λαμοτριγίνης απομακρύνθηκε από το αίμα μετά από 4ώρη αιμοκάθαρση (βλέπε παράγραφο 5.2).

Φύλλο οδηγιών χρήσης

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν να πάρετε το <προϊόν>

[...]

Σημαντική πληροφορία σχετικά με δυνητικά επικίνδυνες για τη ζωή αντιδράσεις

Ένας μικρός αριθμός ατόμων που παίρνουν <προϊόν>, εμφανίζει αλλεργική αντίδραση ή δυνητικά επικίνδυνη για τη ζωή δερματική αντίδραση, που μπορεί να εξελιχθούν σε περισσότερο σοβαρά προβλήματα εάν δεν αντιμετωπισθούν. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν Σύνδρομο Stevens–Johnson (SJS), τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN) και Φαρμακευτική Αντίδραση με Ηωσινοφιλία και Συστηματικά Συμπτώματα (DRESS). Χρειάζεται να γνωρίζετε τα συμπτώματα, ώστε να προσέχετε κατά τη διάρκεια λήψης του <προϊόν>. **Αυτός ο κίνδυνος μπορεί να σχετίζεται με μια παραλλαγή γονιδίων σε άτομα ασιατικής καταγωγής (κυρίως Χαν Κινέζοι και Ταϊλανδοί). Εάν είστε τέτοιας καταγωγής και έχετε ελεγχθεί στο παρελθόν ότι φέρετε αυτή τη γενετική παραλλαγή (HLA-B*1502), συζητήστε το με το γιατρό σας πριν πάρετε το <προϊόν>.**

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

[...]

Πολύ σπάνιες ανεπιθύμητες ενέργειες

Αυτές μπορεί να επηρεάσουν έως 1 στα 10.000 άτομα:

- μη ελεγχόμενες **επαναλαμβανόμενες** κινήσεις του σώματος **και/ή ήχοι ή λέξεις (τικ)**, μη ελεγχόμενοι μυϊκοί σπασμοί που επηρεάζουν τα μάτια, το κεφάλι και το κορμί (*χοραιοαθέτωση*), ή άλλες ασυνήθιστες κινήσεις του σώματος όπως σπασμωδικές κινήσεις, τρόμος ή δυσκαμψία

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες

- **κόκκινα οζίδια ή κηλίδες στο δέρμα (ψευδολέμφωμα)**

Παράρτημα ΙΙΙ
Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση της CMDh Ιουλίου 2023
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης της CMDh στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	3 Σεπτεμβρίου 2023
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	2 Νοεμβρίου 2023