

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:

След публикуван от FDA сигнал относно безопасността, от ПРУ на водещия продукт на пазара е изискано да предостави кумулативен преглед на рядка, но много сериозна реакция на имунната система, хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH), причинена от Lamictal. След оценка на отговорите се стигна до заключението, че сигналът за HLH трябва да бъде включен в точка 4.4. и 4.8 на кратката характеристика на продукта (КХП) и съответно да бъде актуализирана листовката за пациента (ЛП).

След съществуващ сигнал за синдром на Brugada и кумулативен преглед на случаите на синдром на Brugada, предоставен от ПРУ на водещия продукт на пазара, беше показано, че симптомите на синдром на Brugada може да се проявят, когато пациентите са с експозиция на ламотрижин. Затова позицията на PRAC е, че употребата на ламотрижин при пациенти със синдром на Brugada за предпочитане трябва да се избягва и трябва да се актуализират КХП и ЛП като се добави предупреждение в точка 4.4 на КХП, със съответните промени в ЛП.

Сигналът за хипогамаглобулинемия също е установен от няколко държави членки. Въз основа на наличните данни се счита, че има основателно доказателство, че причинно-следствената връзка между хипогамаглобулинемията и лечението с ламотрижин е възможна, и че „хипогамаглобулинемия“ трябва да бъде включена в точка 4.8 на КХП и ЛП.

Една от държавите членки коментира риска в случай на експозиция по време на кърмене въз основа на нови литературни данни, където нежелани реакции при кърмени деца се съобщават в публикация през периода обхванат от ПАДБ. След оценка на литературните данни се стигна до заключението, че информацията в КХП и ЛП трябва да се актуализира като се включи риска от експозиция по време на кърмене.

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 продуктовата 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 продуктовата информация (новият текст е подчертан и удебелен, изтрият текст е ~~зачертан~~)

Кратка характеристика на продукта

- Точка 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Следните предупреждения за синдром на Brugada и Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) трябва да се добавят, както следва:

ЕКГ тип Brugada

При пациенти лекувани с ламотрижин е съобщено за аритмогенно нарушение със ST-T аномалия и характерен ЕКГ тип Brugada. Употребата на ламотрижин трябва внимателно да се обмисли при пациенти със синдром на Brugada.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (Haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

HLH е съобщена при пациенти, които приемат ламотрижин (вж. точка 4.8). HLH се характеризира с признаци и симптоми като повишена температура, обрив, неврологични симптоми, хепатоспленомегалия, лимфаденопатия, цитопении, високи стойности на серумен феритин, хипертриглицеридемия, отклонения във функцията на черния дроб и коагулация. Симптомите настъпват обикновено в рамките на 4 седмици от началото на лечението. Хемофагоцитната лимфохистиоцитоза може да бъде животозастрашаваща.

Пациентите трябва да бъдат информирани за симптомите, свързани с HLH и трябва да бъдат посъветвани да потърсят незабавно медицинска помощ, ако получат тези симптоми, по време на лечението с ламотрижин.

Незабавно оценете състоянието на пациентите, които развиват тези признаци и симптоми и обмислете диагноза HLH. Приемът на ламотрижин трябва незабавно да се преустанови освен ако може да се установи друга етиология за развитието на тези реакции.

- Точка 4.6 Бременност и кърмене (изтриване, добавяне)

Информацията в следната точка трябва да се измени:

Кърмене

Съобщава се, че ламотрижин преминава в кърмата при много различни концентрации, което води до общи нива на ламотрижин при кърмачетата от приблизително 50% от майчините. Следователно при някои кърмачета серумните концентрации на ламотрижин може да достигнат нива, при които се наблюдават фармакологични ефекти. ~~Сред малката група на изложените кърмачета не са наблюдавани нежелани реакции.~~

Потенциалните ползи от кърменето трябва да бъдат преценени срещу потенциалния риск от проява на нежелани реакции при кърмачето. Ако жената реши да кърми, докато е на лечение с ламотрижин, кърмачето трябва да бъде проследявано за поява на нежелани реакции, като седация, обрив и слабо наддаване на тегло.

- Точка 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Следната/те нежелана/и реакция(и) трябва да се добави/ят с честота „много редки“ в СОК
Нарушения на кръвта и лимфната система:

Таблица с нежелани лекарствени реакции

СОК Нарушения на кръвта и лимфната система

Много редки: Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)

СОК Нарушения на имунната система

С неизвестна честота: Хипогамаглобулинемия

Листовка

Точка 2: Какво трябва да знаете, преди да приемете ламотрижин

Следната информация трябва да бъде включена:

Предупреждения и предпазни мерки

Синдром на Бругада

Синдромът на Бругада е генетично заболяване, което води до нарушение в електрическата активност на сърцето. Тези ЕКГ отклонения, които могат да доведат до аритмия (неправилен сърдечен ритъм), могат да бъдат отключени от ламотрижин. Говорете с Вашия лекар ако имате това състояние.

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH)

Има съобщения за рядка, но много сериозна реакция на имунната система при пациенти приемащи ламотрижин. Незабавно се свържете с Вашия лекар или фармацевт ако се появи някой от следните симптоми докато приемате ламотрижин: повишена температура, обрив, неврологични симптоми (напр. треперене или тремор, състояние на обърканост, нарушения на мозъчната функция).

Бременност и кърмене

Ако кърмите или планирате да кърмите попитайте Вашия лекар или фармацевт за съвет преди да приемете това лекарство. Активната съставка на <<име на продукта>> преминава в кърмата и може да повлияе на Вашето бебе. Ако решите да кърмите Вашият лекар ще обсъди риска и ползите от кърменето докато сте на лечение с ламотрижин и ще проверява периодично състоянието на Вашето бебе, дали се проявява сънливост, обрив или слабо наддаване на тегло. Уведомете Вашия лекар ако наблюдавате някой от тези симптоми при Вашето бебе.

- Точка 4: Възможни нежелани реакции

Следните нежелани реакции трябва да бъдат включени:

Хемофагоцитна лимфохистиоцитоза (HLH) (вижте точка 2 Какво трябва да знаете, преди да приемете ламотрижин).

Понижен имунитет поради по-ниските нива на антитела, наречени имуноглобулини в кръвта, които подпомагат защитата срещу инфекции.

Приложение III

График за изпълнение на настоящото становище

График за изпълнение на настоящото становище

| | |
|--|-----------------------------------|
| Приемане на становището на CMDh: | юли 2018 г., на заседание на CMDh |
| Предаване на преводите на приложенията към становището на националните компетентни органи: | 08 септември 2018 г. |
| Изпълнение на становището от държавите членки (подаване на заявление за промяна от притежателя на разрешението за употреба): | 07 ноември 2018 г. |