

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 την (τις) Έκθεση(-εις) Περιοδικής Παρακολούθησης της Ασφάλειας (ΕΠΠΑ) για την λαμοτριγίνη, τα επιστημονικά πορίσματα είναι τα εξής:

Ο ΚΑΚ του κυριότερου σε κυκλοφορία προϊόντος κλήθηκε να δώσει σωρευτικές ανασκοπήσεις σχετικά με μια σπάνια αλλά πολύ σοβαρή αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος, την αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστιοκύτωση (HLH), που προκλήθηκε από το Lamictal μετά από προειδοποίηση ασφάλειας που δημοσιεύθηκε από τον FDA. Μετά την αξιολόγηση των απαντήσεων, συνήχθη το συμπέρασμα ότι το σήμα HLH θα πρέπει να συμπεριληφθεί στις παραγράφους 4.4 και 4.8 της περίληψης των χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) και το φύλλο οδηγιών χρήσης για τον ασθενή (ΦΟΧ) να ενημερωθεί αναλόγως.

Μετά από ένα συνεχιζόμενο σήμα του συνδρόμου Brugada και μια σωρευτική ανασκόπηση των περιπτώσεων του συνδρόμου Brugada που παρείχε ο ΚΑΚ του κυριότερου σε κυκλοφορία προϊόντος, αποδείχθηκε ότι τα συμπτώματα του συνδρόμου Brugada μπορεί να εκδηλωθούν όταν οι ασθενείς εκτεθούν στη λαμοτριγίνη. Επομένως, η PRAC ήταν της άποψης ότι η χρήση της λαμοτριγίνης σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada θα πρέπει κατά προτίμηση να αποφεύγεται και ότι η ΠΧΠ και το ΦΟΧ πρέπει να επικαιροποιηθούν με την προσθήκη προειδοποίησης στην παράγραφο 4.4 της ΠΧΠ, με αντίστοιχες αλλαγές στο ΦΟΧ.

Ένα σήμα για υπογαμμασφαιριναιμία εντοπίστηκε επίσης από μερικά Κράτη Μέλη. Με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα, θεωρήθηκε ότι υπάρχουν λογικές αποδείξεις για πιθανή αιτιότητα μεταξύ υπογαμμασφαιριναιμίας και θεραπείας με λαμοτριγίνη και ότι η υπογαμμασφαιριναιμία θα πρέπει να περιληφθεί στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ και του ΦΟΧ.

Βάσει νέων βιβλιογραφικών δεδομένων, ένα από τα Κράτη Μέλη σχολίασε τον κίνδυνο σε περίπτωση έκθεσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, όπου αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες στα θηλάζοντα παιδιά σε μια δημοσίευση κατά την περίοδο που καλύπτει η ΕΠΠΑ. Μετά την αξιολόγηση των βιβλιογραφικών δεδομένων, συνήχθη το συμπέρασμα ότι η διατύπωση στην ΠΧΠ και στο ΦΟΧ πρέπει να επικαιροποιηθεί ώστε να περιλαμβάνει τον κίνδυνο έκθεσης κατά τη διάρκεια του θηλασμού.

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 του (των) φαρμακευτικού(-ών) προϊόντος(-ων) που περιέχει(-ουν) 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 της ΕΠΠΑ πρέπει να τροποποιηθεί(-ούν). Στο βαθμό που υπάρχουν άλλα φαρμακευτικά προϊόντα που περιέχουν λαμοτριγίνη και είναι επί του παρόντος εγκεκριμένα 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 λάβουν σοβαρά υπόψη τους τη θέση αυτή της CMDh.

Παράρτημα II

**Τροποποιήσεις στις πληροφορίες του (των) εθνικά εγκεκριμένου(-ων) φαρμακευτικού(-ών)
προϊόντος(-ων)**

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 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Οι ακόλουθες προειδοποιήσεις για το σύνδρομο Brugada και την Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύτωση (HLH) θα πρέπει να προστεθούν ως ακολούθως:

ΗΚΓ τύπου Brugada

Αρρυθμογόνος διαταραχή ST-T και τυπικό πρότυπο ΗΚΓ Brugada έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με λαμοτριγίνη. Η χρήση της λαμοτριγίνης θα πρέπει να εξετάζεται προσεκτικά σε ασθενείς με σύνδρομο Brugada.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύτωση (HLH)

HLH έχει αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη (βλέπε παράγραφο 4.8). Η HLH χαρακτηρίζεται από σημεία και συμπτώματα όπως πυρετό, εξάνθημα, νευρολογικά συμπτώματα, ηπατοσπληνομεγαλία, λεμφαδενοπάθεια, κυτταροπενίες, υψηλή φερριτίνη ορού, υπερτριγλυκεριδαιμία και ανωμαλίες της ηπατικής λειτουργίας και πήξης. Τα συμπτώματα γενικά εμφανίζονται εντός 4 εβδομάδων από την έναρξη της θεραπείας, η HLH μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή.

Οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τα συμπτώματα που σχετίζονται με την HLH και θα πρέπει να συμβουλευονται να αναζητήσουν άμεσα ιατρική βοήθεια εάν εμφανίσουν αυτά τα συμπτώματα ενώ βρίσκονται σε θεραπεία με λαμοτριγίνη.

Αξιολογήστε άμεσα τους ασθενείς που αναπτύσσουν αυτά τα σημεία και συμπτώματα και εξετάστε το ενδεχόμενο διάγνωσης της HLH. Η λαμοτριγίνη θα πρέπει να διακοπεί αμέσως εάν δεν μπορεί να καθοριστεί μια εναλλακτική αιτιολογία.

- Παράγραφος 4.6 Κύηση και γαλουχία (διαγραφή, προσθήκη)

Η ακόλουθη παράγραφος θα πρέπει να τροποποιηθεί

Γαλουχία

Η λαμοτριγίνη αναφέρθηκε ότι διέρχεται στο μητρικό γάλα σε εξαιρετικά ευμετάβλητες συγκεντρώσεις, με αποτέλεσμα συνολικά επίπεδα λαμοτριγίνης σε νεογνά έως περίπου 50% της μητέρας. Επομένως σε ορισμένα νεογνά που θηλάζουν, οι συγκεντρώσεις λαμοτριγίνης στον ορό μπορεί να προσεγγίσουν επίπεδα στα οποία εμφανίζονται φαρμακολογικές δράσεις. Σε μία περιορισμένη ομάδα εκτεθέντων νεογνών, δεν παρατηρήθηκαν ανεπιθύμητες δράσεις.

Τα πιθανά οφέλη του θηλασμού θα πρέπει να σταθμίζονται έναντι των πιθανών βλαβερών επιδράσεων στο βρέφος. Αν μια γυναίκα που υποβάλλεται σε θεραπεία με λαμοτριγίνη αποφασίσει να θηλάσει, το βρέφος θα πρέπει να παρακολουθείται για την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, **όπως καταστολή, εξάνθημα και μικρή αύξηση βάρους.**

- Παράγραφος 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Η(Οι) ακόλουθη(ες) ανεπιθύμητη(ες) ενέργεια(ες) θα πρέπει να προστεθεί(ούν) κάτω από το SOC Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος με συχνότητα “πολύ σπάνια”:

Πίνακας Ανεπιθύμητων ενεργειών

SOC Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος

Πολύ σπάνια: Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύτωση (HLH)

SOC Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος

Μη γνωστή: Υπογαμμασφαιριναιμία

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Παράγραφος 2: Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε τη λαμοτριγίνη

Τα ακόλουθα θα πρέπει να συμπεριληφθούν:

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Σύνδρομο Brugada

Το σύνδρομο Brugada είναι μια γενετική πάθηση που έχει ως αποτέλεσμα μη φυσιολογική ηλεκτρική δραστηριότητα μέσα στην καρδιά. Ανωμαλίες του ΗΚΓ που μπορεί να οδηγήσουν σε αρρυθμίες (παθολογικό καρδιακό ρυθμό) μπορεί να προκληθούν από τη λαμοτριγίνη. Συζητήστε με το γιατρό σας, εάν έχετε αυτή την κατάσταση.

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκύτωση (HLH)

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις σπάνιας αλλά πολύ σοβαρής αντίδρασης του ανοσοποιητικού συστήματος σε ασθενείς που λαμβάνουν λαμοτριγίνη. Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό ή το φαρμακοποιό σας εάν εμφανίσετε κάποιο από τα ακόλουθα συμπτώματα κατά τη διάρκεια λήψης της λαμοτριγίνης: πυρετός, εξάνθημα, νευρολογικά συμπτώματα (π.χ. ανακίνηση ή τρόμος, κατάσταση σύγχυσης, διαταραχές της εγκεφαλικής λειτουργίας).

Κύηση και θηλασμός

Εάν θηλάζετε ή σχεδιάζετε να θηλάσετε, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του φαρμακοποιού σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο. Η δραστική ουσία του << ονομασία προϊόντος >> περνά στο μητρικό γάλα και μπορεί να επηρεάσει το μωρό σας. Ο γιατρός σας θα συζητήσει τους κινδύνους και τα οφέλη του θηλασμού κατά τη διάρκεια λήψης της λαμοτριγίνης και θα ελέγξει το μωρό σας από καιρό σε καιρό, είτε πρόκειται για υπνηλία, για εξάνθημα ή για μικρή αύξηση βάρους, αν αποφασίσετε να θηλάσετε. Ενημερώστε το γιατρό σας εάν παρατηρήσετε οποιοδήποτε από αυτά τα συμπτώματα στο μωρό σας.

- Παράγραφος 4: Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να συμπεριληφθούν:

Αιμοφαγοκυτταρική λεμφοϊστικοκυττάρωση (HLH) (βλέπε παράγραφο 2 Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε λαμοτριγίνη).

Μικρότερη ανοσία λόγω χαμηλότερων επιπέδων αντισωμάτων που ονομάζονται ανοσοσφαιρίνες στο αίμα και βοηθούν στην προστασία από λοίμωξη.

Παράρτημα III

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Χρονοδιάγραμμα εφαρμογής της παρούσας γνώμης

Έγκριση της γνώμης της CMDh:	Συνεδρίαση Ιουλίου της CMDh
Διαβίβαση των μεταφράσεων των παραρτημάτων της γνώμης στις Εθνικές Αρμόδιες Αρχές:	08 Σεπτεμβρίου 2018
Εφαρμογή της γνώμης από τα κράτη μέλη (υποβολή της τροποποίησης από τον Κάτοχο της Άδειας Κυκλοφορίας):	07 Νοεμβρίου 2018