

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntilupien ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt lamotrigiinia koskevista määräaikaista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Markkinajohtajavalmisteen myyntiluvan haltijaa pyydettiin toimittamaan kumulatiiviset katsaukset Lamictal-valmisteen aiheuttamasta harvinaisesta mutta hyvin vakavasta immuunijärjestelmän reaktiosta, hemofagosyyttisestä lymfohistiosytoosista (HLH), kun FDA oli julkaissut aiheesta turvallisuusvaroituksen. Vastausten arvioinnin perusteella katsottiin, että valmisteyhteenvedon kohtiin 4.4 ja 4.8 on lisättävä maininta HLH-signaalista ja pakkausseloste on päivitettävä vastaavasti.

Meneillään olevan Brugadan oireyhtymää koskevan signaalin ja markkinajohtajavalmisteen myyntiluvan haltijan toimittaman, Brugadan oireyhtymän tapauksia koskevan kumulatiivisen katsauksen perusteella todettiin, että lamotrigiinialtistuksen yhteydessä voi ilmetä Brugadan oireyhtymän oireita. Tästä syystä PRAC katsoi, että lamotrigiinin käyttöä on mieluiten vältettävä potilailla, joilla on Brugadan oireyhtymä, ja että valmisteyhteenvedo ja pakkausseloste on päivitettävä; valmisteyhteenvedon kohtaan 4.4 lisätään varoitus ja pakkausselosteeseen tehdään vastaavat muutokset.

Joissakin jäsenvaltioissa havaittiin myös hypogammaglobulinemiaa koskeva signaali. Saatavilla olevien tietojen perusteella katsottiin, että on kohtuullista näyttöä siitä, että hypogammaglobulinemian ja lamotrigiinihoidon välillä on mahdollinen syy-yhteys. Hypogammaglobulinemia on mainittava valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 ja pakkausselosteessa.

Uusien kirjallisuustietojen perusteella yksi jäsenvaltio mainitsi imetyksen aikana tapahtuvaan altistukseen liittyvästä riskistä, kun yhdessä julkaisussa ilmoitettiin imetettäviin lapsiin kohdistuneita haittavaikutuksia määräaikaista turvallisuuskatsauksen kattamana aikana. Kirjallisuustietojen arvioinnin perusteella todettiin, että valmisteyhteenvedon ja pakkausselosteen sanamuodot on päivitettävä lisäämällä niihin maininta imetyksen aikana tapahtuvaan altistukseen liittyvästä riskistä.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Lamotrigiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että lamotrigiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittatasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaista turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin lamotrigiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Tekstiin on lisättävä seuraavat varoitukset, jotka koskevat Brugadan oireyhtymää ja hemofagosyyttistä lymfohistiosytoosia (HLH):

Brugada-tyyppinen EKG

Lamotrigiinihoitoa saaneilla potilailla on raportoitu arytmogeenista ST-T-välin poikkeavuutta ja Brugadan syndroomalle tyypillistä EKG-muutosta. Lamotrigiinin käyttöä on harkittava tarkoin, jos potilaalla on Brugadan oireyhtymä.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Lamotrigiinin käytön yhteydessä on ilmoitettu HLH-tapauksia (ks. kohta 4.8). HLH:n tyypillisiä oireita ja löydöksiä ovat kuume, ihottuma, neurologiset oireet, hepatosplenomegalia, lymfadenopatia, sytopeniat, korkea seerumin ferritiinipitoisuus, hypertriglyseridemia ja maksan toiminnan ja veren hyvytymisen poikkeavuudet. Oireet ilmenevät yleensä 4 viikon kuluessa hoidon aloittamisesta. HLH voi olla henkeä uhkaava.

Potilaille on kerrottava HLH:n oireista, ja heitä on kehoitettava hakeutumaan välittömästi lääkärin hoitoon, mikäli näitä oireita ilmenee lamotrigiinihoidon aikana.

Jos potilaalle kehittyy näitä oireita ja löydöksiä, hänen tilanteensa on arvioitava välittömästi ja HLH-diagnoosin mahdollisuutta on harkittava. Lamotrigiinin käyttö on lopetettava heti, ellei muuta etiologista taustaa todeta.

- Kohta 4.6 Raskaus ja imetys (poisto, lisäys)

Seuraavaa kohtaa on muutettava:

Imetys

Lamotrigiinin on osoitettu erittyvän äidinmaitoon hyvin vaihtelevina pitoisuuksina. Lapsilla lamotrigiinipitoisuudet ovat jopa noin 50 % äitien pitoisuuksista. Sen vuoksi joillakin imetetyillä lapsilla seerumin lamotrigiinipitoisuus voi yltyä tasolle, jossa sillä on farmakologisia vaikutuksia. **Pienessä lamotrigiinille altistuneessa pikkulasten ryhmässä ei havaittu haittavaikutuksia.**

Imettämisen hyötyjä on verrattava lapsen haittavaikutusriskiin. Jos nainen päättää imettää lamotrigiinihoidon aikana, lasta on seurattava haittavaikutusten **kuten sedaation, ihottuman ja niukan painonnousun** varalta.

- Kohta 4.8 Haittavaikutukset

Veri ja imukudos -elinjärjestelmäluokkaan on lisättävä seuraava haittavaikutus, jonka esiintymistiheys on hyvin harvinainen:

Haittavaikutustaulukko

Veri ja imukudos -elinjärjestelmäluokka

Hyvin harvinainen: Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Immuunijärjestelmä-elinjärjestelmäluokka

Tuntematon: Hypogammaglobulinemia

Pakkauseloste

Kohta 2: Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat lamotrigiinia

Tekstissä on mainittava seuraavat:

Varoitukset ja varotoimet

Brugadan oireyhtymä

Brugadan oireyhtymä on geneettinen sairaus, jonka yhteydessä sydämen sähköinen toiminta on poikkeavaa. Lamotrigiini voi laukaista EKG:n poikkeavuuksia, jotka voivat johtaa sydämen rytmihäiriöihin. Keskustele lääkärisi kanssa, jos sinulla on tämä tila.

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH)

Lamotrigiinia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu harvinaisia mutta hyvin vakavia immuunijärjestelmän reaktioita. Ota välittömästi yhteys lääkäriin tai apteekkiin, jos sinulla on lamotrigiinihoidon aikana mitä tahansa seuraavista oireista: kuume, ihottuma, hermosto-oireet (esim. tärinä tai vapina, sekavuustila, aivotoiminnan häiriöt).

Raskaus ja imetys

Jos imetät tai suunnittelet imettämistä, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä. <<Lääkevalmiste>> vaikuttava aine erittyy rintamaitoon ja voi vaikuttaa vauvaan. Lääkäri keskustelee kanssasi siitä, mitä riskejä ja hyötyjä lamotrigiinihoidon aikana imettämiseen liittyy. Jos päätät imettää, lääkäri seuraa ajoittain vauvasi vointia uneliaisuuden, ihottuman ja heikon painonkehityksen varalta. Kerro lääkärille, jos huomaat vauvalla jonkin näistä oireista.

- Kohta 4: Mahdolliset haittavaikutukset

Tekstissä on mainittava seuraavat haittatapahtumat:

Hemofagosyyttinen lymfohistiosytoosi (HLH) (ks. kohta 2 ”Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat lamotrigiinia”).

Immuunipuolustuksen heikkeneminen, koska infektioilta suojaavia immunoglobuliinivasta-aineita on veressä tavallista vähemmän.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, heinäkuu 2018
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	8.9.2018
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	7.11.2018