

**Prilog I.**

**Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet**

## Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lamotrigin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Nakon sigurnosnog upozorenja koje je objavio FDA, od nositelja odobrenja vodećeg brenda na tržištu zatraženo je da dostavi kumulativni pregled podataka o rijetkoj, ali vrlo ozbiljnoj reakciji imunološkog sustava – hemofagocitnoj limfohistiocitozi (HLH) – uzrokovanoj lijekom Lamictal. Nakon ocjene dostavljenih odgovora zaključeno je da HLH treba uključiti u dijelove 4.4 i 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka te u skladu s time izmijeniti i uputu o lijeku.

Slijedom sigurnosnog signala Brugadina sindroma koji se još ocjenjuje (engl. *ongoing signal*) i kumulativnog pregleda slučajeva tog sindroma koji je dostavio nositelj odobrenja vodećeg brenda na tržištu utvrđeno je da se simptomi Brugadina sindroma mogu manifestirati kada su bolesnici izloženi lamotriginu. PRAC stoga smatra da bi primjenu lamotrigina u bolesnika s Brugadinim sindromom po mogućnosti trebalo izbjegavati te da je sažetak opisa svojstava lijeka i uputu o lijeku potrebno ažurirati dodavanjem upozorenja u dio 4.4 sažetka opisa svojstava lijeka i odgovarajućim izmjenama u uputi o lijeku.

Nekoliko država članica utvrdilo je i hipogamaglobulinemiju kao sigurnosni signal. S obzirom na dostupne podatke, smatra se da postoje razumni dokazi moguće uzročne povezanosti između hipogamaglobulinemije i liječenja lamotriginom te da bi stoga hipogamaglobulinemiju trebalo uključiti u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka i u uputu o lijeku.

Jedna je država članica na temelju podataka iz novije literature istaknula rizik u slučaju izlaganja lijeku tijekom dojenja, nakon što su u jednom objavljenom članku prijavljeni štetni učinci na dojenčad tijekom razdoblja obuhvaćenog PSUR-om. Nakon ocjene podataka iz literature zaključeno je da tekst u sažetku opisa svojstava lijeka i uputi o lijeku treba izmijeniti tako da se uključi rizik od izlaganja lijeku tijekom dojenja.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

## Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lamotrigin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) lamotrigin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnositelji zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže lamotrigin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

**Prilog II.**

**Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)**

**Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku** (novi tekst je **podcrtan i podebljan**, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

#### Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Potrebno je dodati sljedeća upozorenja za Brugada sindrom i hemofagocitnu limfohistiocitozu (HLH):

#### **EKG tipa Brugada sindroma**

**U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljeni su aritmogeni poremećaji ST-segmenta i T-vala te obrazac na EKG-u tipičan za Brugada sindrom. Primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti u bolesnika s Bruginim sindromom.**

#### **Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)**

**U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljen je HLH (vidjeti dio 4.8). HLH karakteriziraju znakovi i simptomi kao što su vrućica, osip, neurološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, visoke serumske vrijednosti feritina, hipertrigliceridemija te poremećaji jetrene funkcije i koagulacije. Simptomi se obično javljaju unutar 4 tjedna od početka liječenja. HLH može biti opasan po život.**

**Bolesnike treba upozoriti na simptome povezane s HLH-om te im treba savjetovati da odmah potraže liječničku pomoć ako se tijekom liječenja lamotriginom pojavi bilo koji od tih simptoma.**

**Potrebno je odmah ocijeniti bolesnike u kojih se pojave navedeni znakovi i simptomi te razmotriti dijagnozu HLH-a. Primjenu lamotrigina treba odmah prekinuti, osim u slučajevima u kojima se može utvrditi neka druga etiologija.**

- Dio 4.6 Trudnoća i dojenje (brisanje, dodavanje)

Potrebno je izmijeniti sljedeći dio:

#### Dojenje

Zabilježeno je da lamotrigin prelazi u majčino mlijeko u visoko varijabilnim koncentracijama što rezultira u ukupnim razinama lamotrigina u dojenčadi do otprilike 50% razine lamotrigina u majke. Stoga, kod neke dojenčadi koja se hrani majčinim mlijekom, serumske koncentracije lamotrigina mogu doseći razine pri kojima se javlja farmakološki učinak. ~~Unutar ograničene skupine izložene dojenčadi nisu zabilježene nikakve nuspojave.~~

Potencijalnu dobit dojenja treba odvagati u odnosu na potencijalne rizike od nuspojava u dojenčadi. Ako žena odluči dojiti tijekom terapije lamotriginom, potrebno je pratiti dojenče zbog mogućih nuspojava, **kao što su sedacija, osip i malen prirast tjelesne težine.**

- Dio 4.8 Nuspojave

Sljedeću(e) nuspojavu(e) potrebno je dodati pod „Poremećaji krvi i limfnog sustava” unutar klasifikacije organskih sustava, s učestalošću „vrlo rijetko”:

#### Tablica nuspojava

#### Poremećaji krvi i limfnog sustava

Vrlo rijetko: hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Poremećaji imunološkog sustava

Nepoznato: hipogamaglobulinemija

**Uputa o lijeku**

Dio 2.: Što morate znati prije nego počnete uzimati lamotrigin

Treba uključiti sljedeće:

**Upozorenja i mjere opreza**

*Brugadin sindrom*

**Brugadin sindrom je genetska bolest koja dovodi do poremećaja električne aktivnosti unutar srca. Lamotrigin može potaknuti promjene na elektrokardiogramu (EKG) koje mogu dovesti do aritmija (poremećaja srčanog ritma). Obratite se svom liječniku ako imate tu bolest.**

*Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)*

**U bolesnika liječenih lamotriginom prijavljena je rijetka, ali vrlo ozbiljna reakcija imunološkog sustava. Odmah se obratite svom liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja lamotriginom primijetite bilo koji od sljedećih simptoma: vrućicu, osip, neurološke simptome (npr. tresenje ili nevoljno drhtanje, smetenost, poremećaje moždane funkcije).**

*Trudnoća i dojenje*

**Ako dojite ili planirate doći, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego što uzmete ovaj lijek. Djelatna tvar lijeka <<naziv lijeka>> prelazi u majčino mlijeko i može utjecati na Vaše dijete. Liječnik će razgovarati s Vama o rizicima i koristima dojenja tijekom liječenja lamotriginom te će, ako odlučite doći, povremeno provjeravati jesu li se kod Vašeg djeteta pojavili omamljenost, osip ili malen prirast tjelesne težine. Ako kod djeteta primijetite bilo koji od tih simptoma, obavijestite svog liječnika.**

- Dio 4.: Moguće nuspojave

Treba uključiti sljedeće nuspojave:

**Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (pogledajte dio 2. „Što morate znati prije nego počnete uzimati lamotrigin“).**

**Smanjena imunost zbog nižih razina protutijela u krvi koja se zovu imunoglobulini, a koja pomažu u zaštiti od infekcije.**

**Prilog III.**

**Raspored provedbe ovog stajališta**

## Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	sastanak CMDh-a u srpnju 2018.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	8. rujna 2018.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjenu):	7. studenoga 2018.