

## **I. melléklet**

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő  
módosítások indoklása**

## **Tudományos következtetések**

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a lamotriginre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

Egy, az FDA által közzétett biztonságossági riasztást követően a márkavezető forgalomba hozatali engedély jogosultja felkérést kapott, hogy készítsen kumulatív áttekintést a Lamictal által kiváltott, ritka, de nagyon súlyos immunrendszeri reakcióról, a haemophagocytás lymphohistiocytosisról (HLH). A válaszok kiértékelését követően megállapították, hogy a HLH-szignált szükséges betenni az alkalmazási előírás (SmPC) 4.4 és 4.8 pontjába, valamint ennek megfelelően a betegtájékoztatóba is.

A Brugada-szindrómára vonatkozó folyamatos szignál, és a Brugada-szindrómás esetek a márkavezető MAH általi kumulatív áttekintését követően megállapították, hogy a Brugada-szindróma tünetei megjelenhetnek a lamotrigin-expozíciónak kitett betegeknek. A PRAC ennek alapján arra az álláspontra jutott, hogy a Brugada-szindrómában szenvedő betegeknek kerülni kell a lamotrigin alkalmazását, és hogy az SmPC 4.4 pontját ki kell egészíteni az erre vonatkozó figyelmeztetéssel, a betegtájékoztató ennek megfelelő módosításával kiegészítve.

Néhány tagországban a hypogammaglobulinaemiára is azonosítottak szignált. A rendelkezésre álló adatok alapján megállapították, hogy ésszerű bizonyíték van arra, hogy lehetséges ok-okozati összefüggés a hypogammaglobulinaemia és a lamotrigin-kezelés között, és hogy a hypogammaglobulinaemiával ki kell egészíteni az alkalmazási előírás 4.8 pontját és a betegtájékoztatót.

Az újabb irodalmi adatok alapján egy tagország megjegyzést tett a szoptatás alatti expozícióra, ahol a mellékhatásokat a szoptatott gyermekeknél írták le egy publikációban, a PSUR által lefedett időszakban. Az irodalmi adatok elemzését követően megállapították, hogy az alkalmazási előírást és betegtájékoztatót ki kell egészíteni a szoptatás alatti expozíció kockázatával.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

### **A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása**

A lamotriginre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a lamotrigin hatóanyagot tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, lamotrigint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

## **II. melléklet**

**A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai**

**A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)**

#### **Alkalmazási előírás**

- 4.4 pont, Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Az alábbi, Brugada-szindrómára és haemophagocytás lymphohistiocytosisra (HLH) vonatkozó figyelmeztetéseket kell hozzáadni, az alábbiak szerint:

#### **Brugada típusú EKG**

**Aritmogén ST-T-eltéréseket és az EKG-n típusos Brugada-eltéréseket jelentettek lamotriginnel kezelt betegeknél. A lamotrigin alkalmazását gondosan mérlegelni kell a Brugada-szindrómában szenvedő betegek esetében.**

#### **Haemophagocytás lymphohistiocytosis (HLH)**

**Jelentettek HLH-t lamotrigint szedő betegek esetében (lásd 4.8 pont). A HLH-t olyan jelek és tünetek jellemzik, mint a láz, bőrkiütés, neurológiai tünetek, hepatosplenomegalia, lymphadenopathia, cytopeniák, magas szérumferritin-szint, hypertriglyceridaemia, valamint májfunkciós és véralvadási zavarok. A tünetek általában a kezelés megkezdését követő 4 héten belül jelennek meg, a HLH életveszélyes is lehet.**

**A betegeket tájékoztatni kell a HLH-val járó tünetekről, és tanácsolni kell nekik, hogy azonnal kérjenek orvosi segítséget, amennyiben ilyen tüneteket észlelnek a lamotrigin kezelés alatt.**

**Azonnal ki kell vizsgálni azokat a betegeket, akiknél ezek a jelek és tünetek jelentkeznek, mérlegelve a HLH diagnózisát. A lamotrigin alkalmazását azonnal abba kell hagyni, kivéve ha eltérő etiológiát lehet igazolni.**

- 4.6 pont, Terhesség és szoptatás (törlés, hozzáadás)

Az alábbi pontokat kell módosítani:

#### **Szoptatás**

A lamotriginről kimutatták, hogy kiválasztódik nagyon különböző koncentrációban az anyatejbe, azt eredményezve, hogy a csecsemő szervezetében a lamotrigin összkoncentráció akár megközelítőleg az anyai lamotrigin-szint 50%-a is lehet. Emiatt egyes anyatejjel táplált csecsemők esetében a lamotrigin szérumkoncentrációja elérheti azt a szintet, amelyenél már jelentkeznek farmakológiai hatások. ~~Az érintett csecsemők egy szűk csoportjában nem tapasztaltak mellékhatásokat.~~

A szoptatás várható előnyeit mérlegelni kell a csecsemőnél jelentkező esetleges mellékhatások kockázatával szemben. Ha a nő úgy dönt, hogy szoptatni fog, akkor a csecsemőnél monitorozni kell a mellékhatásokat, **úgy mint szédáltság, bőrkiütés vagy a testtömeg-gyarapodás lelassulása.**

- 4.8 pont, Nemkívánatos hatások, mellékhatások

Az alábbi mellékhatás(oka)t kell hozzáadni a Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer alá, „nagyon ritka” gyakorisággal:

#### **Mellékhatások táblázatos felsorolása**

**Nagyon ritka: Haemophagocytás lymphohistiocytosisra (HLH)**

## Immunrendszeri betegségek és tünetek szervrendszer

Nem ismert: **Hypogammaglobulinaemia**

### **Betegtájékoztató**

2. pont: Tudnivalók a lamotrigin szedése előtt

Az alábbiakat kell hozzáadni:

### **Figyelmeztetések és óvintézkedések**

#### *Brugada-szindróma*

**A Brugada-szindróma egy genetikai eredetű betegség, amely rendellenes elektromos aktivitást okoz a szívben. A lamotrigin kiválthat EKG-eltéréseket, amelyek aritmiákhoz (rendellenes szívritmus) vezethetnek. Beszéljen kezelőorvosával, amennyiben Önnek ilyen betegsége van.**

#### *Hemofagocitászindróma limfocitózis (HLH)*

**A lamotrigint szedő betegeknél előfordult egy ritka, de nagyon súlyos immunrendszeri reakciót. Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, amennyiben az alábbi tünetek valamelyikét észleli a lamotrigin-kezelés ideje alatt: láz, bőrkiütés, idegrendszeri tünetek (pl. reszketés vagy remegés, zavartság, agyműködési zavarok).**

#### *Terhesség és szoptatás*

**Ha Ön szoptat, vagy szoptatást tervez, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével, mielőtt szedni kezdi ezt a gyógyszert. A <<készítmény neve>> hatóanyaga bejut az anyatejbe, és hatással lehet a szoptatott gyermekekre. Kezelőorvosa tájékoztatni fogja Önt a lamotrigin-kezelés alatt folytatott szoptatás kockázatairól és előnyeiről, és amennyiben Ön úgy dönt, hogy szoptat, időről időre ellenőrizni fogja csecsemőjét, hogy jelentkezik-e nála bányadtság, bőrkiütés vagy a testtömeg-gyarapodás lelassulása. Mondja el kezelőorvosának, amennyiben bármelyik fent említett tünetet észleli szoptatott gyermeknél.**

- 4. pont, Lehetséges mellékhatások

Az alábbi mellékhatásokat kell hozzáadni:

#### **Hemofagocitászindróma limfocitózis (HLH) (lásd 2. pont, Tudnivalók a lamotrigin szedése előtt)**

**Gyengébb immunitás, a fertőzések elleni védekezést segítő, a vérben lévő, immunglobulinok nevezett ellenanyagok szintjének csökkenése miatt.**

**III. melléklet**

**Ütemterv az álláspont végrehajtásához**

## Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2018. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2018.09.08.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2018.11.07.