

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir lamótrigín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

Óskað var eftir heildaryfirliti hjá markaðsleyfishafa á mjög sjaldgæfri og mjög alvarlegri aukaverkun á ónæmiskerfi, eítill- og trafrumnageri með rauðkornaáti (haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH)), af völdum Lamictal eftir öryggisviðvörðun útgefna af FDA. Eftir mat á svörum var komist að þeirri niðurstöðu að kaflar 4.4 og 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfsins (SmPC) eigi að ná yfir vísbendingar um eítill- og trafrumnager með rauðkornaáti og að fylgiseðilinn verði uppfærður í samræmi við það.

Í kjölfar áframhaldandi vísbendinga um Brugada heilkenni og heildaryfirlits á tilvikum Brugada heilkennis hjá markaðsleyfishafa kom fram að einkenni Brugada heilkennis geta komið fram hjá sjúklingum sem fá lamótrigín. Því var PRAC þeirrar skoðunar að helst ætti að forðast notkun lamótrigíns hjá sjúklingum með Brugada heilkenni og að uppfæra eigi SmPC og fylgiseðil með því að bæta varnaðarorðum í kafla 4.4 í SmPC og gera samsvarandi breytingar á fylgiseðli.

Einnig komu vísbendingar um gammaglóbúlínlækkun fram í nokkrum aðildarlöndum. Byggt á fyrirliggjandi gögnum var talið að gildar vísbendingar fyrir orsakasambandi gammaglóbúlínlækkunar og meðferðar með lamótrigíni séu mögulegar og að gammaglóbúlínlækkun eigi að vera meðtalin í kafla 4.8 í SmPC og í fylgiseðlinum.

Samkvæmt nýjum upplýsingum í heimildum hafði eitt aðildarlandanna orð á áhættu við útsetningu meðan á brjóstgjöf stendur þar sem greint var frá aukaverkunum á börn á brjósti í útgefnu efni á því tímabili sem PSUR náði yfir. Eftir mat á þessum niðurstöðum var talið að endurskoða ætti orðalag í SmPC og fylgiseðli til að ná yfir áhættu vegna útsetningar meðan á brjóstgjöf stendur.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir lamótrigín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfjum sem innihalda virka efnið lamótrigín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda lamótrigín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingum (nýr texti er undirstrikaður og feitlettraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Eftirfarandi varnaðarorðum varðandi Brugada heilkenni og eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti á að bæta við samkvæmt eftirfarandi:

Brugata samkvæmt hjartalínuriti

Greint hefur verið frá sláttargleþjandi ST-T frávikum og dæmigerðu Brugada samkvæmt hjartalínuriti hjá sjúklingum sem fá meðferð með lamótrigíni. Íhuga á notkun lamótrigíns vandlega hjá sjúklingum með Brugada heilkenni.

Eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti (Haemophagocytic lymphohistiocytosis (HLH))

Greint hefur verið frá eítíl- og trafrumnageri með rauðkornaáti hjá sjúklingum sem fá lamótrigín (sjá kafla 4.8). Eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti einkennist af teiknum og einkennum eins og hita, útbrotum, einkennum frá taugum, lifrar- og miltisstækkun, eitlakvilla, frumufæð, hækkun ferritins í sermi, hækkun þríglyseríða í blóði og óeðlilegri lifrarstarfsemi og blóðstorknun. Einkennin koma yfirleitt fram innan 4 vikna frá upphafi meðferðar. Eítíl- og trafrumnager með rauðkornaáti getur verið lífshættulegt.

Upplýsa á sjúklinga um einkenni sem tengjast eítíl- og trafrumnageri með rauðkornaáti og ráðleggja þeim að leita til læknis tafarlaust ef þessi einkenni koma fram meðan á meðferð með lamótrigíni stendur.

Sjúklinga með þessi teikn og einkenni á að meta tafarlaust með tilliti til eítíl- og trafrumnagers með rauðkornaáti. Meðferð með lamótrigíni á að hætta tafarlaust, nema hægt sé að sýna fram á aðrar orsakir.

- Kafli 4.6 Meðganga og brjóstgjöf (gegnumstrikað, viðbót)

Eftirfarandi köflum á að breyta:

Brjóstgjöf

Greint hefur verið frá því að lamótrigín berst í brjóstamjólk í mjög breytilegu magni, sem veldur því að heildarþéttni hjá ungbörnum getur orðið allt að 50% af þéttni hjá móður. Hjá sumum börnum á brjósti getur sermiþéttni lamótrigíns því náð því marki að lyfjafræðilegra áhrifa gæti. **Hjá takmörkuðum fjölda ungbarna sem útsett voru fyrir lyfinu varð engra aukaverkana vart.**

Vega skal væntanlegt gagn af brjóstgjöf á móti hugsanlegri hættu á aukaverkunum hjá barninu. Ef kona ákveður á hafa barn á brjósti meðan á meðferð með lamótrigíni stendur skal fylgjast með barninu m.t.t. aukaverkana, **eins og slævingu, útbrotum og lítilli þyngdaraukningu.**

- Kafli 4.8 Aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkunum á að bæta við í flokkinn blóð og eitlar með tíðninni „koma örsjaldan fyrir“.

Tafla með aukaverkunum

Blóð og eitlar

Koma örsjaldan fyrir: Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti

Ónæmiskerfi

Tíðni ekki þekkt: Gammaglóbúlínlækkun

Fylgiseðill

Kafla 2: Áður en byrjað er að nota lamótrigín

Bæta á eftirfarandi við:

Varnaðarorð og varúðarreglur

Brugada heilkenni

Brugada heilkenni er arfgengur sjúkdómur sem veldur óeðlilegri rafvirkni í hjarta. Frávik á hjartalínuriti sem geta valdið hjartsláttartruflunum (óeðlilegur hjartsláttur) geta orsakast af lamótrigíni. Talaðu við lækinn ef þetta á við hjá þér.

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti

Greint hefur verið frá mjög sjaldgæfum en mjög alvarlegum viðbrögðum á ónæmiskerfi hjá sjúklingum sem fá lamótrigín. Hafðu tafarlaust samband við lækinn eða lyfjafræðing ef eitthvert eftirfarandi einkenna kemur fram meðan á meðferð með lamótrigíni stendur: hiti, útbrot, einkenni frá taugum (t.d. skjálfti eða titringur, ringlunarástand, truflun á heilastarfsemi).

Meðganga og brjóstgjöf

Ef þú ert með barn á brjósti eða ráðgerir brjóstgjöf skaltu leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Virka efnið í <<heiti sérlyfs>> fer yfir í brjóstamjólk og getur haft áhrif á barnið. Læknirinn ræðir áhættu og ávinning brjóstgjafar meðan á töku lamótrigíns stendur og athugar barnið öðru hvoru með tilliti til svefnhöfða, útbrot eða lítillar þyngaraukningar ef þú ákveður brjóstgjöf. Láttu lækinn vita ef þú tekur eftir einhverju þessara einkenna hjá barninu.

- Kafla 4: Hugsanlegar aukaverkanir

Eftirfarandi aukaverkanir eiga að vera meðtaldar:

Eitil- og trafrumnager með rauðkornaáti (sjá kafla 2 Áður en byrjað er að nota lamótrigín.

Minnkað ónæmi vegna minnkaðra mótéfna sem kallast immunoglóbúlín í blóði sem vernda gegn sýkingum.

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur júlí 2018
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	8. september 2018
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	7. nóvember 2018