

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lamotryginy, wnioski naukowe są następujące:

Po raportach dotyczących bezpieczeństwa stosowania, opublikowanych przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA), podmiot odpowiedzialny wiodącego produktu leczniczego poproszono o dostarczenie zbiorczego raportu dotyczącego rzadkiej, lecz bardzo ciężkiej reakcji ze strony układu immunologicznego, limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH), wywoływanej przez Lamictal. Po dokonaniu oceny przedstawionej odpowiedzi uznano, że informację o HLH należy zamieścić w punktach 4.4 i 4.8 Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL). Ulotkę dla pacjenta także należy odpowiednio zaktualizować.

W wyniku pojawiania się doniesień o występowaniu zespołu Brugadów i przedstawionego przez podmiot odpowiedzialny dla wiodącego produktu leczniczego zbiorczego przeglądu przypadków wystąpienia zespołu Brugadów, stwierdzono, że objawy zespołu Brugadów mogą występować u pacjentów narażonych na działanie lamotryginy. Dlatego też komitet PRAC stoi na stanowisku, że należy raczej unikać stosowania lamotryginy u pacjentów z zespołem Brugadów, a ChPL i Ulotkę dla pacjenta należy zaktualizować poprzez dodanie ostrzeżenia w punkcie 4.4 ChPL oraz odpowiednie zmiany w Ulotce.

Doniesienia o hipogammaglobulinemii zostały odnotowane również przez kilka krajów członkowskich. W oparciu o dostępne dane uznano, że dowody na występowanie związku przyczynowego między hipogammaglobulinemią a leczeniem lamotryginą są wystarczające, a informację o hipogammaglobulinemii należy dodać w punkcie 4.8 ChPL oraz w Ulotce dla pacjenta.

W oparciu o nowe dane literaturowe z okresu objętego procedurą PSUR, dotyczące działań niepożądanych występujących u karmionych piersią dzieci, których matki przyjmowały lamotryginę, jeden z krajów członkowskich zwrócił uwagę na ryzyko związane z narażeniem tych dzieci na działanie lamotryginy. Po ocenie danych literaturowych uznano, że odpowiednie zapisy w ChPL i Ulotce należy zaktualizować, aby uwzględnić informację o ryzyku narażenia na działanie lamotryginy dzieci podczas karmienia piersią przez matki leczone lamotryginą.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lamotryginy grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) lamotryginę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenie (pozwolenia) na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lamotryginę są obecnie dopuszczone do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowane kraje członkowskie i wnioskodawcy (podmioty odpowiedzialne) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Należy dodać następujące ostrzeżenia dotyczące zespołu Brugadów i limfohistiocytozy hemofagocytarnej (HLH):

EKG o typie zespołu Brugadów

U pacjentów leczonych lamotryginą odnotowywano zaburzenia rytmu z nieprawidłowym zapisem ST-T i EKG z typowymi zmianami dla zespołu Brugadów. Należy starannie rozważyć stosowanie lamotryginy u pacjentów z zespołem Brugadów.

Limfohistiocytoza hemofagocytarnej (HLH)

Limfohistiocytozę hemofagocytańską notowano u pacjentów przyjmujących lamotryginę (patrz punkt 4.8). Charakterystycznymi objawami przedmiotowymi i podmiotowymi są: gorączka, wysypka, objawy neurologiczne, hepatosplenomegalia, limfadenopatia, cytopenie, duże stężenie ferrytyny w osoczu, hipertriglicerydemia oraz zaburzenia czynności wątroby i krzepliwości krwi. Objawy na ogół występują w ciągu 4 tygodni od rozpoczęcia leczenia. Limfohistiocytoza hemofagocytarnej może stanowić zagrożenie życia.

Pacjenta należy poinformować o objawach związanych z HLH oraz o konieczności natychmiastowego skontaktowania się z lekarzem, jeśli w trakcie leczenia lamotryginą wystąpią u niego takie objawy.

Jeśli u pacjenta wystąpiły takie objawy przedmiotowe i podmiotowe, należy niezwłocznie go zbadać oraz wziąć pod uwagę rozpoznanie HLH. Należy natychmiast przerwać stosowanie lamotryginy, chyba że ustalona zostanie inna przyczyna choroby.

- Punkt 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację (usunięcie, dodanie)

Poniższy punkt należy zmienić:

Karmienie piersią

Zaobserwowano, że lamotrygina przenika do mleka kobiecego w bardzo zmiennych stężeniach, skutkiem czego ogólne stężenie lamotryginy u niemowlęcia dochodzi do około 50% stężenia u matki. Z tego względu u niektórych niemowląt karmionych piersią stężenia lamotryginy w surowicy mogą osiągnąć wartości, które powodują wystąpienie działania farmakologicznego. ~~W ograniczonej grupie narażonych niemowląt nie zaobserwowano działań niepożądanych.~~

Należy ocenić, czy potencjalne korzyści z karmienia piersią przewyższają ryzyko działań niepożądanych u niemowlęcia. Jeżeli kobieta leczona lamotryginą zdecyduje się karmić piersią, należy obserwować, czy u niemowlęcia nie występują takie działania niepożądane, **jak nadmierne uspokojenie, wysypka i za mały przyrost masy ciała.**

- Punkt 4.8 Działania niepożądane

Następujące działanie niepożądane należy dodać w kategorii „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów z częstością występowania „bardzo rzadko”:

Tabela działań niepożądanych

Zaburzenia krwi i układu chłonnego

Bardzo rzadko: limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

Zaburzenia układu immunologicznego

Częstość nieznana: hipogammaglobulinemia

Ulotka dla pacjenta

Punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem lamotryginy

Należy dodać następujące zapisy:

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Zespół Brugadów

Zespół Brugadów jest uwarunkowaną genetycznie chorobą serca objawiającą się zaburzeniami czynności elektrycznej w sercu. Nieprawidłowe zapisy w EKG wiążą się z arytmia (nieprawidłowym rytmem serca), która może być spowodowana przyjmowaniem lamotryginy. Jeśli taka sytuacja dotyczy pacjenta, należy skonsultować się z lekarzem.

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH)

U pacjentów przyjmujących lamotryginę notowano przypadki rzadkiej, lecz bardzo ciężkiej reakcji ze strony układu immunologicznego. Jeśli podczas przyjmowania lamotryginy u pacjenta wystąpią następujące objawy: gorączka, wysypka, objawy neurologiczne (np. drżenia lub dreszcze, stan splątania, zaburzenia czynności mózgu), należy natychmiast skontaktować się z lekarzem lub farmaceutą.

Ciąża i karmienie piersią

Jeśli pacjentka karmi piersią lub planuje karmić piersią, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Substancja czynna leku <<nazwa produktu leczniczego>> przenika do mleka matki i może mieć wpływ na dziecko. Lekarz porozmawia o ryzyku i korzyściach karmienia piersią w trakcie stosowania lamotryginy i jeżeli pacjentka zdecyduje się na karmienie piersią, będzie co jakiś czas badała dziecko, czy nie występuje u niego nadmierna senność, wysypka lub ma za mały przyrost masy ciała. Jeśli zauważy się którykolwiek z tych objawów u dziecka, należy poinformować o tym lekarza.

Punkt 4. Możliwe działania niepożądane

Należy dodać następujące działania niepożądane:

Limfohistiocytoza hemofagocytarna (HLH) (patrz punkt 2. Informacje ważne przed zastosowaniem lamotryginy)

Oslabiona odporność spowodowana mniejszym stężeniem we krwi przeciwciał, nazywanych immunoglobulinami, które pomagają chronić organizm przed zakażeniami.

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2018 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	8 września 2018 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	7 listopada 2018 r.