

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de comercializare

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru lamotrigină, concluziile științifice sunt următoarele:

DAPP lider de piață i s-a solicitat să prezinte evaluări cumulative asupra unei reacții mediate imun rare, dar foarte grave, limfocitocitoza hemofagocitară (HLH), cauzată de Lamictal, în urma unei alerte privind siguranța publicate de FDA. În urma evaluării răspunsurilor, s-a concluzionat faptul că semnalul privind HLH trebuie inclus la punctele 4.4 și 4.8 din rezumatul caracteristicilor produsului (RCP), iar prospectul trebuie actualizat în consecință.

Ca urmare a unui semnal în curs cu privire la sindromul Brugada și în urma unei evaluări cumulate a cazurilor de sindrom Brugada furnizate de DAPP lider de piață, s-a evidențiat faptul că sindromul Brugada poate apărea atunci când pacienții sunt expuși la lamotrigină. PRAC a recomandat, prin urmare, că este de preferat să se evite utilizarea lamotriginei la pacienți cu sindrom Brugada și că RCP și prospectul trebuie actualizate, prin includerea unei atenționări la punctul 4.4 din RCP și prin modificarea corespunzătoare a prospectului.

Un semnal privind hipogamaglobulinemia a fost, de asemenea, identificat de două State Membre. Pe baza datelor disponibile, s-a considerat că există dovezi rezonabile cu privire la o posibilă legătură de cauzalitate între hipogamaglobulinemie și tratamentul cu lamotrigină și că hipogamaglobulinemia trebuie inclusă la punctul 4.8 din RCP și în prospectul medicamentului.

Pe baza noilor date din literatura de specialitate, unul dintre Statele Membre a formulat comentarii cu privire la riscurile eventualei expunerii pe perioada alăptării, efectele adverse la sugari fiind raportate într-o publicație în perioada aferentă RPAS. În urma evaluării datelor din literatura de specialitate, s-a concluzionat faptul că informațiile din RCP și prospect trebuie actualizate pentru a include riscul expunerii pe perioada alăptării.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de comercializare

Pe baza concluziilor științifice pentru lamotrigină, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin lamotrigină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

Conform poziției asumate de CHMP, autorizația/autorizațiile de comercializare care fac obiectul acestei evaluări unice privind RPAS trebuie modificate. În măsura în care alte medicamente ce conțin lamotrigină sunt în prezent autorizate în UE sau urmează să fie supuse unor proceduri viitoare de autorizare în UE, CHMP recomandă ca Statele Membre respective și solicitanții/deținătorii autorizației de punere pe piață să țină cont în mod corespunzător de această poziție a CHMP.

Anexa II

Amendamente la informațiile despre produs pentru medicamentul/medicamentele autorizate la nivel național

Amendamentele care vor fi incluse la punctele relevante din documentul cu Informații despre produs (textul nou subliniat și cu caractere aldine, textul eliminat prin tăiere cu o linie)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Punctul 4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trebuie incluse următoarele atenționări privind sindromul Brugada și limfohistiocitoza hemofagocitară (HLH), după cum urmează:

Modificări ECG tipice pentru sindromul Brugada

La pacienții tratați cu lamotrigină au fost raportate modificări aritmogene de segment ST-T și traseu ECG tipic pentru sindromul Brugada. Utilizarea lamotriginei trebuie atent evaluată la pacienții cu sindrom Brugada.

Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH)

HLH a fost raportată la pacienții tratați cu lamotrigină (vezi pct. 4.8). HLH se caracterizează prin semne și simptome precum febră, erupție cutanată tranzitorie, simptome neurologice, hepatosplenomegalie, limfadenopatie, citopenii, concentrații serice mari de feritină, hipertrigliceridemie și valori anormale ale testelor de funcție hepatică și coagulare. Simptomele apar în general în decurs de 4 săptămâni de la inițierea tratamentului, iar HLH poate pune viața în pericol.

Pacienții trebuie informați cu privire la simptomele asociate cu HLH și trebuie sfătuiți să solicite imediat asistență medicală dacă prezintă aceste simptome în timpul terapiei cu lamotrigină.

Pacienții la care apar aceste semne și simptome trebuie evaluați imediat, cu luarea în considerare a diagnosticului de HLH. Tratamentul cu lamotrigină trebuie imediat întrerupt, cu excepția cazului în care se poate stabili o etiologie alternativă.

- Punctul 4.6 Sarcina și alăptarea (eliminare, adăugare)

Secțiunea următoare trebuie modificată:

Alăptarea

S-a raportat faptul că lamotrigina se excretă în laptele matern în concentrații extrem de variabile, nivelurile totale de lamotrigină la sugari ajungând la aproximativ 50% din cele prezente la mamă. Prin urmare, la unii dintre copiii alăptați la sân, concentrațiile serice de lamotrigină pot atinge valori ce se asociază cu apariția efectelor farmacologice. ~~În cadrul unui grup restrâns de, nu au fost observate reacții adverse.~~

Beneficiile posibile ale alăptării trebuie evaluate comparativ cu riscul potențial de reacții adverse la care este expus copilul. În cazul în care o femeie decide să alăpteze pe parcursul terapiei cu lamotrigină, copilul trebuie monitorizat pentru apariția reacțiilor adverse, **cum ar fi sedarea, erupția cutanată tranzitorie și deficitul de creștere ponderală.**

- Punctul 4.8 Reacții adverse

Reacția adversă/reacțiile adverse următoare trebuie adăugată/adăugate în clasa de aparate, organe și sisteme „Tulburări hematologice și limfatică” cu frecvență „foarte rară”:

Tabelul reacțiilor adverse medicamentoase

Clasa Tulburări hematologice și limfatice

Foarte rare: Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH)

Clasa Tulburări ale sistemului imunitar

Frecvență necunoscută: Hipogamaglobulinemie

Prospect

Punctul 2: Ce trebuie să știți înainte să luați lamotrigină

Trebuie incluse următoarele:

Atenționări și precauții

Sindrom Brugada

Sindromul Brugada este o boală genetică care conduce la anomalii ale activității electrice de la nivelul inimii. Modificările ECG care pot conduce la aritmii (ritm cardiac anormal) pot fi cauzate de tratamentul cu lamotrigină. Dacă prezentați această afecțiune, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH)

La pacienții care luau lamotrigină au fost raportate cazuri de apariție a unei reacții a sistemului imunitar foarte rare, dar foarte grave. Contactați imediat medicul sau farmacistul dacă prezentați oricare dintre următoarele simptome în timpul administrării de lamotrigină: febră, simptome neurologice (cum ar fi frisoane sau tremurături, stare de confuzie, tulburări ale funcției cerebrale).

Sarcina și alăptarea

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, consultați-vă cu medicul sau farmacistul înainte de a lua acest medicament. Substanța activă din compoziția <<numele medicamentului>> se excretă în laptele matern și îl poate afecta pe copilul dumneavoastră. Medicul va discuta cu dumneavoastră despre riscurile și beneficiile alăptării în timpul administrării de lamotrigină și, în cazul în care decideți să alăptați, va verifica periodic copilul pentru a observa dacă prezintă somnolență, erupții cutanate sau deficit de creștere ponderală. Informați medicul dacă observați oricare dintre aceste simptome la copilul dumneavoastră.

- Punctul 4: Reacții adverse posibile

Trebuie incluse următoarele evenimente adverse:

Limfohistiocitoză hemofagocitară (HLH) (vezi punctul 2 Ce trebuie să știți înainte să luați lamotrigină).

Scăderea imunității din cauza nivelurilor scăzute ale anticorpilor denumiți imunoglobuline din sânge, care ajută la protejarea organismului de infecții.

Anexa III

Calendarul implementării acestei poziții

Calendarul implementării acestei poziții

Adoptarea poziției CHMP:	Întrunirea CHMP din iulie 2018
Transmiterea către Autoritățile Naționale Competente a traducerilor anexelor la această poziție:	8 septembrie 2018
Implementarea poziției de către Statele Membre (depunerea solicitării de modificare de către deținătorii autorizației de punere pe piață):	7 noiembrie 2018