

Priloga I

Znanstveni zaključki in podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za lamotrigin so bili sprejeti naslednji znanstveni zaključki:

Po varnostnem opozorilu FDA je bila od imetnika dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) zahtevana zagotovitev kumulativnih pregledov redke, a zelo hude reakcije imunskega sistema, hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH), povzročene z Lamictalom. Na podlagi odgovorov je bilo ocenjeno, da je treba opozorilo o HLH vključiti v poglavja 4.4 in 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) in ustrezno posodobiti navodilo za uporabo (PL).

Glede na stalno opozorilo o sindromu Brugada in kumulativni pregled primerov sindroma Brugada, ki ga je zagotovil imetnik dovoljenja za promet (MAH), je bilo ugotovljeno, da se lahko po izpostavitvi bolnikov lamotriginu pojavijo simptomi sindroma Brugada. PRAC je sprejel stališče, da se je treba uporabiti lamotrigina pri bolnikih s sindromom Brugada prednostno izogniti in da je treba posodobiti SmPC in PL z dodatkom opozorila v poglavje 4.4 v SmPC in ustreznimi spremembami v PL.

Nekaj držav članic je opozorilo tudi na hipogamaglobulinemijo. Na podlagi podatkov, ki so na voljo, je bilo ugotovljeno, da obstajajo zanesljivi dokazi o možni vzročni povezavi med hipogamaglobulinemijo in zdravljenjem z lamotriginom in da mora biti hipogamaglobulinemija vključena v poglavje 4.8. v SmPC in PL.

Na podlagi novih podatkov iz literature je ena izmed držav članic opozorila na tveganje v primeru izpostavljenosti med dojenjem, kjer so bili neželeni učinki na dojenih dojenčkih poročani v publikaciji v obdobju, ki ga zajema PSUR. Na podlagi literature je bilo ocenjeno, da je treba posodobiti besedilo v SmPC in PL z vključitvijo tveganja izpostavljenosti med dojenjem.

Skupina CMDh se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za lamotrigin skupina CMDh meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) lamotrigin nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Skupina CMDh je sprejela stališče, da je potrebna sprememba dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravili, ki so zajeta v to enotno oceno PSUR. Če so dovoljenja za promet v EU pridobila tudi druga zdravila, ki vsebujejo lamotrigin, ali če bodo taka zdravila v prihodnje predmet postopkov za pridobitev dovoljenja za promet v EU, skupina CMDh priporoča, da zadevne države članice in predlagatelj/i/imetniki dovoljenja za promet s temi zdravili ustrezno upoštevajo to stališče.

Priloga II

Spremembe informacij o zdravilu za zdravila, ki so pridobila dovoljenje (-a) za promet po nacionalnem postopku

Spremembe, ki jih je treba vključiti v ustrezna poglavja informacij o zdravilu (novo besedilo je **podčrtano in označeno krepko**, izbrisano besedilo je ~~prečrtano~~)

Povzetek glavnih značilnosti zdravila

- Poglavlje 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Dodati je treba naslednja opozorila glede sindroma Brugada in hemofagocitne limfohistiocitoze (HLH):

EKG tipa Brugada

Pri bolnikih, ki se zdravijo z lamotriginom, so poročali o aritmogeni nenormalnosti ST-T segmenta in o tipičnem Brugada EKG vzorcu. Pri bolnikih s sindromom Brugada je treba skrbno pretehtati uporabo lamotrigina.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH):

Pri bolnikih, ki jemljejo lamotrigin, so poročali o HLH (glejte poglavje 4.8). Za HLH so značilni znaki in simptomi, kot so povišana telesna temperatura, izpuščaj, nevrološki simptomi, hepatosplenomegalija, limfadenopatija, citopenije, povišan serumski feritin, hipertrigliceridemija in nenormalnosti jetrne funkcije in koagulacije. Simptomi se ponavadi pojavijo v 4 tednih po začetku zdravljenja. HLH je lahko življenjsko ogrožujoča.

Bolnike je treba opozoriti na simptome, ki so povezani s HLH in jim svetovati, naj ob pojavu teh simptomov pri jemanju lamotrigina takoj poiščejo zdravniško pomoč.

Bolnike, pri katerih se pojavijo ti simptomi, je treba nemudoma pregledati in pomisliti na diagnozo HLH. Takoj morajo prenehati z jemanjem lamotrigina razen v primeru določitve alternativne etiologije.

- Poglavlje 4.6 Nosečnost in dojenje (izbris, dodatek)

Spremeniti je treba naslednji odstavek:

Dojenje

Opisano je, da lamotrigin prehaja v materino mleko v zelo spremenljivih koncentracijah, tako da je celotna koncentracija lamotrigina pri dojenčku do približno 50 % koncentracije pri materi. Tako lahko koncentracija lamotrigina v serumu pri nekaterih dojenih dojenčkih doseže raven, pri kateri se lahko pojavijo farmakološki učinki. ~~V maloštevilni skupini izpostavljenih dojenčkov niso opazili neželenih učinkov.~~

Možne koristi dojenja je treba pretehtati v primerjavi z možnim tveganjem za neželene učinke pri dojenčku. Če se ženska odloči, da bo med zdravljenjem z lamotriginom dojila, je treba dojenčka nadzirati glede neželenih učinkov, **kot so sedacija, izpuščaj in zmanjšano pridobivanje telesne teže.**

- Poglavlje 4.8 Neželeni učinki

Dodati je treba naslednje neželene učinke pod Bolezni krvi in limfatičnega sistema z zelo redko pogostnostjo:

Preglednica neželenih učinkov

Organski sistem Bolezni krvi in limfatičnega sistema

Zelo redki: Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Organski sistem Bolezni imunskega sistema

Neznana pogostnost: Hipogamaglobulinemija

Navodilo za uporabo

Poglavje 2: Kaj morate vedeti, preden boste vzeli lamotrigin

Dodati je treba naslednje:

Opozorila in previdnostni ukrepi

Sindrom Brugada

Sindrom Brugada je genetska bolezen, za katero je značilna nenormalna električna aktivnost srca. Lamotrigin lahko povzroči nepravilnosti v EKG, ki lahko vodijo v aritmije (motnje srčnega ritma). Povejte svojemu zdravniku, če imate to bolezen.

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH)

Pri bolnikih, ki so jemali lamotrigin, so poročali o redkih, a zelo resnih reakcijah imunskega sistema. Nemudoma se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, če med jemanjem lamotrigina opazite katerega od naslednjih simptomov: povišana telesna temperatura, izpuščaji, nevrološki simptomi (npr. tresenje ali tremor, zmedenost, motnje možganske funkcije).

Nosečnost in dojenje

Če dojite ali nameravate dojeti, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Zdravilna učinkovina zdravila <<ime zdravila>> prehaja v materino mleko in lahko vpliva na vašega otroka. Zdravnik se bo z vami pogovoril o tveganjih in koristih dojenja med zdravljenjem z lamotriginom. Če se odločite za dojenje, bo od časa do časa pregledal otroka glede pojava zaspanosti, izpuščaja ali zmanjšane pridobivanja telesne teže. Če pri svojem otroku opazite katerekoli od teh simptomov, obvestite svojega zdravnika.

- Poglavje 4: Možni neželeni učinki

Dodati je treba naslednje neželene učinke:

Hemofagocitna limfohistiocitoza (HLH) (glejte poglavje 2: Kaj morate vedeti, preden boste vzeli lamotrigin).

Zmanjšana imunost zaradi nižjega nivoja protiteles v krvi, ki se imenujejo imunoglobulini in ki sodelujejo pri zaščiti pred okužbami.

Priloga III

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Časovnica za uveljavitev tega stališča

Sprejetje stališča skupine CMDh:	Zasedanje skupine CMDh Julij 2018
Posredovanje prevodov prilog k stališču pristojnim nacionalnim organom:	08/09/2018
Uveljavitev stališča v državah članicah (predložitev spremembe s strani imetnika dovoljenja za promet z zdravilom):	07/11/2018