

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan (-lupien) ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt lamotrigiinia koskevista määräaikaista turvallisuusraporteista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

HLA-B*1502-alleeli Stevens–Johnsonin oireyhtymän / toksisen epidermaalisen nekrolyysin ennustekijänä aasialaista syntyperää olevilla potilailla, jotka saavat lamotrigiinihoitoa

Verrattuna aiempiin julkaistuihin meta-analyyseihin (Zeng ym. [2015], Li ym. [2014] ja Cheung ym. [2013]) Dengin ym. (2018) meta-analyysi sisälsi neljä uutta tapaus-verrokkitutkimusta aasialaisessa populaatiossa, minkä seurauksena yhdistetty otoskoko on suurempi. Meta-analyysi osoitti, että HLA-B*1502 todettiin 15:llä 54:stä (28 %) lamotrigiinin indusoimaan Stevens–Johnsonin oireyhtymään / toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin sairastuneesta potilaasta ja 41:llä 313:sta (13 %) lamotrigiinia sietäneestä verrokista. Meta-analyysi tuotti OR-tulokseksi 2,53 (1,25–5,13) aasialaisessa populaatiossa. Toisen epilepsialäkkeen, karbamatsepiinin, valmisteyhteenvedossa suositellaan HLA-B*1502-testausta aasialaisilla potilailla ennen hoidon aloittamista. Tästä syystä lääkkeen määrääjien, jotka saattavat harkita lamotrigiinihoitoa karbamatsepiinihoidon vaihtoehdoksi, katsotaan hyötyvän tiedosta, joka koskee kyseisen alleelin havaittua yhteyttä myös lamotrigiinin indusoimaan Stevens–Johnsonin oireyhtymään / toksiseen epidermaaliseen nekrolyysiin. Lamotrigiinin valmistetietoihin on päivitettävä tiedot suurentuneesta Stevens–Johnsonin oireyhtymän / toksisen epidermaalisen nekrolyysin riskistä aasialaista syntyperää olevilla potilailla, joilla on HLA-B*1502-alleeli.

Tic-oireet (motoriset ja äänelliset tic-oireet)

Lamotrigiinin tiedetään aiheuttavan tic-oireita (mainittu haittavaikutusluettelossa), mutta tietoja oireista voidaan tarkentaa. Yhdeksään tapaukseen sisältyi kuusi hyvin dokumentoitua tic-tapauskertomusta lamotrigiiniin liittyvistä motorisista ja äänellisistä tic-oireista (Angus-Leppan [2019]) ja kolme tapauskertomusta seuraavilta: Lombroso (1999), Seemüller (2006) ja Alkin (2007). Tarkkaa vaikutusmekanismia ei ole pystytty määrittämään, mutta kirjallisuudessa on ehdotettu useita vaikutusmekanismeja, kuten dopamiinin, serotoniinin tai eksitatoristen aminohappojen suorittama säätely.

Kun otetaan huomioon annos-vastesuhde ja saatavilla oleva näyttö tapauksista, joissa oireet uusiutuivat lääkkehoidon uudelleenaloittamisen jälkeen ja joissa oireet hävisivät lääkkehoidon lopettamisen jälkeen, voidaan todeta syy-yhteys lamotrigiinin ja tic-oireiden (motoristen ja äänellisten tic-oireiden) välillä. Koska valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 on mainittu yleisesti tic-oireet mutta pakkausselosteessa vain motoriset tic-oireet, kaikkien lamotrigiinivalmisteiden myyntiluvan haltijoiden on päivitettävä valmistetietoihin tarkempi luonnehdinta tästä haittavaikutuksesta ja maininta siitä, että kyseessä voi olla motorinen ja/tai äänellinen tic-oire.

Laskimoon annettava lipidihoito (IVL) lamotrigiiniyliannostuksen aiheuttaman sydäntoksisuuden hoidossa

Julkaistuissa tapauskertomuksissa (Castanares ym. [2012], Chavez ym. [2015] ja Sirianni ym. [2008]) on raportoitu IVL-hoidon positiivisesta vaikutuksesta QRS-kompleksin levenemiseen potilailla, joille natriumbikarbonaatti ei ole tuottanut riittävää vastetta. Positiivista vaikutusta tukevat myös julkaistut katsaukset (Alyahya ym. [2018], Cave ym. [2009], Lee ym. [2023]) ja kansalliset toksikologiakeskusten monografiat (Alankomaat, Belgia ja Yhdysvallat), joissa viitataan siihen, että IVL-hoidolla voi olla käyttöä tiettyjen lipofiilisten lääkkeiden aiheuttaman sydäntoksisuuden hoidossa. Katsauksissa ja monografioissa esitetään, että IVL-hoitoa ei pidä käyttää ensilinjan hoitona vaan sitten, jos muut hoidot ovat epäonnistuneet. Positiivista vaikutusta tukevat myös useat mahdolliset vaikutusmekanismit, jotka voivat selittää IVL-hoidon vaikuttavuuden lamotrigiiniyliannostuksen yhteydessä. Vaikutusmekanismeista todennäköisimpänä pidetään lipid sink -teoriaa. Valmistetiedoissa mainittu muu lisähoitostrategia voi edistää lamotrigiiniyliannostukseen liittyvän sydäntoksisuuden hoitotulosten paranemista. Tästä syystä vastaava jäsenvaltio (LMS) suosittelee valmistetietojen päivittämistä.

Pseudolymfooma

Kun otetaan huomioon kaksi julkaistua tapauskertomusta (Reed ym. 2019 [todennäköinen] ja Kazemi ym. 2022 [mahdollinen]), kolme spontaania raporttia, joissa syy-yhteys arvioitiin mahdolliseksi, ja tiedossa olevat lamotrigiiniin liittyvät ihoreaktiot, yliherkkyys ja valtoksinen potentiaali mahdollisina reitteinä kyseiselle tapahtumalle, näyttöä on riittävästi ihon pseudolymfooman ja lamotrigiinin välisen syy-yhteyden toteamiseen. Tästä syystä vastaava jäsenvaltio (LMS) suosittelee valmistetietojen päivittämistä.

Tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on yhtä mieltä PRAC:n tekemien päätelmien kanssa.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Lamotrigiinia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että lamotrigiinia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh:n kanta on, että tämän yksittäisen määräaikaisen turvallisuuskatsauksen piiriin kuuluvien lääkevalmisteiden myyntilupia on muutettava. Siltä osin kuin EU:ssa on tällä hetkellä hyväksytty muitakin lamotrigiinia sisältäviä lääkevalmisteita tai jos niitä käsitellään tulevissa hyväksymismenettelyissä EU:ssa, CMDh suosittelee jäsenmaita/hakijaa/myyntiluvan haltijoita ottamaan tämän CMDh:n linjauksen asianmukaisesti huomioon.

Liite II

Kansallisesti hyväksytyjen lääkkeiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti on yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Oheista varoitusta on muutettava seuraavasti:

Ihottuma

[...]

Varovaisuutta on noudatettava myös hoidettaessa potilaita, jotka ovat olleet allergisia muille epilepsialäkkeille tai saaneet niistä ihottumaa, koska näillä potilailla ei-vakavat ihottumat olivat noin kolme kertaa yleisempiä kuin muilla potilailla.

HLA-B*1502-alleelilla on osoitettu olevan yhteys Stevens–Johnsonin oireyhtymän / toksisen epidermaalisen nekrolyysin riskiin lamotrigiinihoidon yhteydessä aasialaista (ensisijaisesti hankiinalaista tai thaimaalaista) syntyperää olevilla potilailla. Jos tällaisen potilaan tiedetään olevan HLA-B*1502-positiivinen, lamotrigiinin käyttöä on harkittava huolellisesti.

- Kohta 4.8

Seuraavia haittavaikutuksia on muutettava elinjärjestelmäluokassa Psykkiset häiriöt:

Tic-oireet (motoriset ja äänelliset tic-oireet)

Seuraava haittavaikutus esiintymistiheysineen (tuntematon) on lisättävä elinjärjestelmäluokkaan Veri ja imukudos:

Pseudolymfooma

- Kohta 4.9

Yliannostuksen hoitoa koskevaa suositusta on muutettava seuraavasti:

Hoito

Jos potilas saa yliannoksen, hänet on syytä ottaa sairaalahoitoon tarkkailuun ja hänelle tulee antaa tarvittavaa tukihoitoa. Jos aiheellista, tulee pyrkiä vähentämään lääkkeen imeytymistä (aktiivihiihi). Muu hoito toteutetaan kliinisen tarpeen mukaan, ottaen huomioon mahdolliset vaikutukset sydämen johtumiseen (ks. kohta 4.4). **Sydäntoksisuuden hoitoon voidaan harkita laskimoon annettavaa lipidihoitoa, jos natriumbikarbonaatti ei tuota riittävää vastetta.** Yliannostuksen hoidosta hemodialyysillä ei ole kokemuksia. Kuudella muuten terveellä vapaaehtoisella, jolla oli munuaisten vajaatoimintaa, 20 % lamotrigiinista poistui elimistöstä neljä tuntia kestäneen hemodialyysin aikana (ks. kohta 5.2).

Pakkausseloste

2. Mitä sinun on tiedettävä ennen kuin otat <valmistetta>

[...]

Tärkeää tietoa mahdollisesti hengenvaarallisista reaktioista

Pieni osa <valmistetta> saavista potilaista saa allergisen reaktion tai ihoreaktion, joka voi olla hengenvaarallinen ja joka voi kehittyä vakavammaksi, jos sitä ei hoideta. Sinun on tiedettävä <valmiste>-hoidon aikana seurattavat oireet. Näitä ovat Stevens–Johnsonin oireyhtymä, toksinen epidermaalinen nekrolyysi ja yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä. **Riski voi liittyä geenimuunnokseen aasialaista (ensisijaisesti han-kiinalaista tai thaimaalaista) syntyperää olevilla henkilöillä. Jos olet tällaista syntyperää ja sinulla on aiemmin todettu kyseinen geenimuunnos (HLA-B*1502), keskustele lääkärin kanssa ennen <valmisteen> ottamista.**

4. Mahdolliset haittavaikutukset

[...]

Hyvin harvinaiset haittavaikutukset

Näitä voi olla enintään yhdellä 10 000:sta

- hallitsemattomat **toistuvat** kehon liikkeet **ja/tai äännähdykset tai sanat**, hallitsemattomat lihassupistukset silmissä, päässä ja kehossa tai muut poikkeavat kehon liikkeet, kuten nykimiset, tärinä tai jäykkyys

Muita haittavaikutuksia

- **punaiset kyhmyt tai läiskät ihossa (pseudolymfooma)**

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n kokous, heinäkuu 2023
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	03.09.2023
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	02.11.2023