

Prilog I.

Znanstveni zaključci i razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za lamotigin, znanstveni zaključci su sljedeći:

Alel HLA*B-15:02 kao prediktor SJS-a/TEN-a u bolesnika azijskog porijekla liječenih lamotiginom

U usporedbi s prethodnim objavljenim metaanalizama (Zeng *et al.* [2015.], Li *et al.* [2014.] i Cheung *et al.* [2013.]), metaanaliza koju su proveli Deng *et al.* (2018.) obuhvatila je četiri nova ispitivanja parova (engl. *case control*) provedena u azijskoj populaciji, što je povećalo objedinjeni uzorak te se pokazalo da je HLA-B*1502 otkriven u 15 od 54 (28%) slučajeva SJS-a/TEN-a induciranih lamotiginom te kod 41 od 313 (13%) kontrolnih ispitanika koji su dobro podnosili lamotigin. U toj je metaanalizi OR u azijskoj populaciji iznosio 2,53 (1,25 - 5,13). Budući da se u sažetku opisa svojstava lijeka za drugi antiepileptik (karbamazepin) preporučuje testiranje na HLA-B*1502 u azijskoj populaciji prije uvođenja terapije, informacije o opaženoj povezanosti između tog alela i SJS-a/TEN-a induciranih lamotiginom smatraju se relevantnima za propisivače koji bi mogli razmatrati lamotigin kao zamjensku terapiju karbamazepinu. Informacije o lijeku za lamotigin treba ažurirati uključivanjem informacija o povećanom riziku od SJS-a/TEN-a u bolesnika azijskog porijekla koji imaju alel HLA-B*1502.

Tikovi (motorički i glasovni)

Iako su tikovi poznata nuspojava lamotigina (navedena u informacijama o lijeku), moguće ih je dodatno specificirati. Devet slučajeva uključivalo je šest dobro dokumentiranih prijava tikova kod primjene lamotigina, uključujući motoričke i glasovne tikove (Angus-Leppan [2019.]), te tri slučaja koja su prijavili Lombroso (1999.), Seemuller (2006.) odnosno Alkin (2007.). Nije se mogao utvrditi jasan mehanizam djelovanja, iako je u literaturi predloženo nekoliko mogućih mehanizama, uključujući regulaciju dopamina, regulaciju serotonina ili regulaciju ekscitacijskih aminokiselina.

S obzirom na dostupne dokaze iz slučajeva u kojima su prijavljeni pozitivan *rechallenge* i pozitivan *dechallenge* te vezu između doze i odgovora, može se utvrditi uzročna povezanost između primjene lamotigina i tikova, uključujući motoričke i glasovne tikove. Budući da su tikovi kao općenit pojam već uključeni u dio 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka, dok se u uputi o lijeku navode samo motorički tikovi, nositelji odobrenja za sve lijekove koji sadrže lamotigin trebaju ažurirati informacije o lijeku dodatnom karakterizacijom te nuspojave te specificirati da tikovi mogu uključivati motoričke i/ili glasovne tikove.

Liječenje kardiotsičnosti uzrokovane predoziranjem lamotiginom primjenom intravenskih lipida

U prikazima slučajeva koje su objavili Castanares *et al.* (2012.), Chavez *et al.* (2015.) i Sirianni *et al.* (2008.) navodi se pozitivan učinak liječenja intravenskim (i.v.) lipidima na proširenje QRS kompleksa u bolesnika s nedovoljno dobrim odgovorom na natrijev hidrogenkarbonat. Taj pozitivan učinak dodatno podupiru objavljene recenzije (Alyahya *et al.* [2018.], Cave *et al.* [2009.] Lee *et al.* [2023.]) i monografije nacionalnih centara za toksikologiju/otrovanja (Nizozemska, Belgija i SAD), što ukazuje na to da bi i.v. lipidi mogli imati svoje mjesto u liječenju kardiotsičnosti uzrokovane određenim lipofilnim lijekovima. Te recenzije i monografije ukazuju na to da i.v. lipide ne bi trebalo koristiti kao terapiju prve linije, nego u slučaju neuspjeha drugih terapija. Navedeno dodatno podupire i postojanje nekoliko mehanizama djelovanja kojima se može objasniti učinkovitost i.v. lipida kod predoziranja lamotiginom, među kojima se najuvjerljivijom smatra teorija prema kojoj intravenski primijenjeni lipidi u krvotoku „zarobljavaju“ lipofilne lijekove, čineći ih nedostupnima za ciljane receptore (engl. *lipid sink theory*). Dodavanje još jedne strategije liječenja u informacije o lijeku moglo bi pridonijeti poboljšanju ishoda kardiotsičnosti povezane s predoziranjem lamotiginom. Vodeća država članica stoga preporučuje ažuriranje informacija o lijeku.

Pseudolinfom

S obzirom na dva prikaza slučaja koja su objavili Reed *et al.* (2019.) (vjerojatna povezanost) i Kazemi *et al.* (2022.) (moguća povezanost), tri spontane prijave u kojima je uzročna povezanost ocijenjena mogućom te poznate kožne reakcije, preosjetljivost i fototoksični potencijal lamotrigina kao moguće putove u pozadini te nuspojave, postoji dovoljno dokaza da se utvrdi uzročna povezanost između kožnog pseudolinfoma i lamotrigina. Vodeća država članica stoga preporučuje ažuriranje informacija o lijeku.

CMDh je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za lamotigin, CMDh smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) lamotigin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

Stajalište je CMDh-a da je potrebna izmjena odobrenja za stavljanje lijeka u promet za lijekove u sklopu ove jedinstvene ocjene PSUR-a. CMDh je preporučio da države članice i podnosioci zahtjeva/nositelji odobrenja za stavljanje lijeka u promet na koje se to odnosi, uzmu u obzir ovo stajalište CMDh-a za dodatne lijekove koji sadrže lamotigin trenutno odobrene u EU-u ili koji će biti predmetom budućeg postupka odobravanja u EU-u.

Prilog II.

Izmjene informacija o lijeku nacionalno odobrenog(ih) lijeka(ova)

Izmjene koje treba unijeti u odgovarajuće dijelove informacija o lijeku (novi tekst je podcrtan i podebljan, obrisani tekst je ~~precrtan~~)

Sažetak opisa svojstava lijeka

- Dio 4.4

Upozorenje treba izmijeniti kako slijedi:

Kožni osip

[...]

Također je potreban oprez u liječenju bolesnika s anamnezom alergije ili osipa na druge AED-e, s obzirom da je učestalost lakših osipa nakon liječenja lamotriginom bila oko tri puta viša kod tih bolesnika nego u bolesnika bez takve anamneze.

Pokazalo se da je među osobama azijskog porijekla (prvenstveno Han Kinezima i Tajlandanima) alel HLA-B*1502 povezan s rizikom od razvoja SJS-a/TEN-a kod liječenja lamotriginom. Ako se zna da su takvi bolesnici pozitivni na HLA-B*1502, primjenu lamotrigina treba pažljivo razmotriti.

- Dio 4.8

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Psihijatrijski poremećaji“ izmijeniti sljedeću nuspojavu:

tikovi (**motorički i/ili glasovni tikovi**)

U klasifikaciji organskih sustava potrebno je pod „Poremećaji krvi i limfnog sustava“ dodati sljedeću nuspojavu, s učestalošću „nepoznato“:

pseudolimfom

- Dio 4.9

Preporuke za liječenje predoziranja treba dopuniti kako slijedi:

Liječenje

U slučaju predoziranja, bolesnik se mora primiti u bolnicu te mu se mora pružiti odgovarajuće suportivno liječenje. Ako je indicirano, potrebno je provesti liječenje s ciljem smanjenja apsorpcije (aktivirani ugljen). Daljnje liječenje treba provoditi kako je klinički indicirano, uzimajući u obzir potencijalne učinke na srčanu provodljivost (vidjeti dio 4.4). **Može se razmotriti primjena intravenskih lipida za liječenje kardiotoksičnosti koja nedovoljno dobro odgovara na natrijev hidrogenkarbonat.** Ne postoji iskustvo s hemodijalizom kao metodom liječenja predoziranja. U šest dobrovoljaca sa zatajenjem bubrega, 20% lamotrigina bilo je uklonjeno iz tijela tijekom 4-satne hemodijalize (vidjeti dio 5.2).

Uputa o lijeku

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati <lijek>

[...]

Važne informacije o reakcijama koje mogu biti opasne po život

Malen broj ljudi koji uzimaju <lijek> dobije alergijsku reakciju ili potencijalno po život opasnu reakciju na koži, koje se mogu razviti u ozbiljnije probleme ako se ne liječe. One mogu uključivati Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksičnu epidermalnu nekrolizu (TEN) i reakciju na lijek s eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS). Potrebno je poznavati simptome na koje trebate paziti tijekom primjene lijeka <lijek>. **U osoba azijskog porijekla (prvenstveno Han Kineza i Tajlandana) taj bi rizik mogao biti povezan s jednom genskom varijantom. Ako ste azijskog porijekla i prethodno je testiranjem utvrđeno da ste nositelj te genske varijante (HLA-B* 1502), razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije nego što uzmete <lijek>.**

4. Moguće nuspojave

[...]

Vrlo rijetke nuspojave

Mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba:

- nekontrolirani **opetovani** tjelesni pokreti **i/ili zvukovi ili riječi** (*tikovi*), nekontrolirani mišićni grčevi koji zahvaćaju oči, glavu i gornji dio trupa (*koreoatetoza*) ili drugi neuobičajeni tjelesni pokreti kao što su trzanje, tresenje ili ukočenost

Ostale nuspojave

- **crvene kvržice ili mrlje na koži (pseudolimfom)**

Prilog III.

Raspored provedbe ovog stajališta

Raspored provedbe ovog stajališta

Usvajanje stajališta CMDh-a:	Sastanak CMDh-a u srpnju 2023.
Dostava prijevoda priloga stajalištu nadležnim nacionalnim tijelima:	3. rujna 2023.
Provedba stajališta u državama članicama (nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet predaje izmjeni):	2. studenoga 2023.