

I. melléklet

**Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások
indoklása**

Tudományos következtetések

Figyelembe véve a Farmakovigilancia Kockázatértékelő Bizottságnak (PRAC) a lamotriginre vonatkozó időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéssel/jelentésekkel (PSUR) kapcsolatos értékelő jelentését, a tudományos következtetések az alábbiak:

HLA*B-15:02 allél az SJS/TEN prediktoraként lamotriginnel kezelt ázsiai származású betegeknél

A korábban publikált metaanalízisekhez képest (Zeng et al. [2015], Li et al. [2014] és Cheung et al. [2013]) Deng et al. (2018) metaanalízise négy olyan új, ázsiai betegekkel végzett eset-kontroll tanulmányt foglalt magában, amely révén nagyobb lett az összesített mintaméret, és amelyek azt mutatták, hogy a HLA-B*1502 a lamotrigin által kiváltott SJS/TEN-ben szenvedőknél 54-ből 15 esetben (28%) volt kimutatható, a lamotrigint toleráló kontrolloknál pedig 313-ből 41 esetben (13%). A metaanalízis az ázsiai populációban 2,53 (1,25–5,13) esélyhányadost eredményezett. Mivel egy másik antiepileptikum, a karbamazepin esetében az alkalmazási előírás az ázsiai populációban HLA-B*1502 vizsgálat elvégzését javasolja a kezelés megkezdése előtt, az ezen allél és a lamotrigin által kiváltott SJS/TEN között szintén megfigyelt kapcsolatra vonatkozó információk támpontot jelentenek azoknak a gyógyszerrel rendelő orvosoknak, akik esetleg a lamotrigin alkalmazását mérlegelik a karbamazepin-kezelés alternatívájaként. A lamotrigin kísérőiratait aktualizálni kell a SJS/TEN kialakulásának megnövekedett kockázatára vonatkozó információkkal az ázsiai származású, HLA-B*1502 alléllal rendelkező betegeknél.

Tic (motoros és vokális tic)

A tic előfordulása ismert a lamotrigin esetében (szerepel a gyógyszer mellékhatások között), de tovább pontosítható. A kilenc publikált esetleírásból hat jól dokumentált volt a lamotrigin alkalmazása mellett előforduló ticről, beleértve a motoros és vokális ticet (Angus leppan [2019]), és volt további 3 eset is (Lombroso [1999], Seemuller [2006] és Alkin [2007]). Egyértelmű hatásmechanizmust nem sikerült meghatározni, bár a szakirodalomban számos hatásmechanizmusra utalnak, többek között a dopamin szabályozására, a szerotonin szabályozására vagy az excitatorikus aminosavak (EAA-k) szabályozására.

Figyelembe véve azokat a bizonyítékokat, amelyek a pozitív re-challenge-ről és pozitív de-challenge-ről beszámoló esetekből származnak, valamint a dózis-válasz összefüggést, a lamotrigin és a tic – beleértve a motoros és vokális ticet is – kialakulása közötti ok-okozati összefüggés megállapítható. Mivel az alkalmazási előírás 4.8 pontjában a tic nem specifikusan szerepel, viszont a beteg tájékoztatóban csak motoros ticekként van említve, az összes lamotrigint tartalmazó készítmény forgalomba hozatali engedélye jogosultjának aktualizálnia kell a kísérőiratokat ezen mellékhatás további jellemzésével, és fel kell tüntetnie, hogy a tic a motoros és/vagy vokális ticet egyaránt magában foglalhatja.

Intravénás lipid (IVL) kezelés a lamotrigin túlادagolásakor fellépő kardiotoxicitás kezelésére

Castanares et al. (2012), Chavez et al. (2015) és Sirianni et al. (2008) publikált esettanulmányaiban az intravénás lipid (IVL) terápia a QRS kiszélesedésére gyakorolt pozitív hatásáról számolnak be a nátrium-hidrogén-karbonátra nem megfelelően reagáló betegeknél. Ezt a pozitív hatást a publikált irodalmi adatok áttekintése (Alyahya et al. [2018], Cave et al. [2009], Lee et al. [2023]) és a nemzeti toxikológiai/mérgezési centrumok monográfiái (Hollandia, Belgium és USA) is alátámasztják, arra utalva, hogy az IVL-terápia szerepet játszhat bizonyos lipofil gyógyszerek által okozott kardiotoxicitás kezelésében. Ezen áttekintések és monográfiák szerint az IVL-terápia nem alkalmazható első vonalbeli kezelésként, viszont alkalmazható, ha más kezelések nem vezetnek eredményre. A feltevést tovább erősíti a többféle ismert hatásmechanizmus, amelyek megmagyarázhatják az IVL hatásosságát lamotrigin-túlادagolás esetén, és amelyek közül a lipidfelhalmozódásra vonatkozó elméletet tartják a legvalószínűbbnek. A kísérőiratokban

szereplő újabb kezelési stratégia hozzájárulhat a lamotrigin túladagolásával összefüggő kardiotoxicitás kimenetelének javításához. A vezető tagállam ezért a kísérőiratok aktualizálását javasolja.

Pseudolymphoma

Figyelembe véve két publikált esettanulmányt – Reed et al. 2019 (valószínű) és Kazemi et al. 2022 (lehetséges) –, három olyan spontán jelentést, amelyek az ok-okozati összefüggést „lehetségesnek” értékelték, valamint a lamotrigin esetében ismert bőrreakciókat, túlérzékenységet és fototoxicitási potenciálját mint az esemény lehetséges okozóját, elegendő bizonyíték áll rendelkezésre a cutan pseudolymphoma és a lamotrigin közötti ok-okozati összefüggés megállapításához. A vezető tagállam ezért a kísérőiratok aktualizálását javasolja.

A CMDh egyetért a PRAC tudományos következtetéseivel.

A forgalomba hozatali engedély(ek) feltételeit érintő módosítások indoklása

A lamotriginre vonatkozó tudományos következtetések alapján a CMDh-nak az a véleménye, hogy a lamotrigint tartalmazó gyógyszer(ek) előny-kockázat profilja változatlan, feltéve, hogy a kísérőiratokat a javasoltaknak megfelelően módosítják.

A CMDh állásfoglalása szerint az ezen PSUR-értékelés hatálya alá tartozó gyógyszerek forgalomba hozatali engedélyét/engedélyeit módosítani kell. Amennyiben vannak olyan további, lamotrigint tartalmazó gyógyszerek, amelyeket a közelmúltban engedélyeztek, illetve a jövőben engedélyezési eljárás tárgyát képezik az EU-ban, a CMDh javasolja, hogy az érintett tagállamok és a kérelmező/forgalomba hozatali engedély jogosultjai kellőképpen vegyék figyelembe a CMDh álláspontját.

II. melléklet

A nemzeti szinten engedélyezett gyógyszer(ek) kísérőiratainak módosításai

A kísérőiratok vonatkozó pontjaiba bevezetendő módosítások (az új szöveg aláhúzva és vastag betűvel kiemelve, a törölt szöveg áthúzva)

Alkalmazási előírás

- 4.4 pont

A megfelelő figyelmeztetést az alábbiak szerint kell módosítani:

Bőrkütés

[...]

Körültekintően kell eljárni olyan betegek kezelésénél is, akik anamnézisében egyéb antiepileptikumokkal szembeni allergia vagy bőrkütés szerepel, mivel ezeknél a betegeknél a lamotrigin-kezelést követően körülbelül háromszor gyakrabban alakult ki nem súlyos bőrkütés, mint azoknál, akiknél ezek nem szerepeltek az anamnézisben.

Az ázsiai (elsősorban a han kínai és a thai) származású személyeknél a HLA-B*1502 allél jelenléte összefüggést mutat a SJS/TEN kialakulásának a kockázatával a lamotrigin-kezelés során.

Amennyiben ezeknél a betegnél ismert, hogy a HLA-B*1502 allélre pozitívak, a lamotrigin alkalmazását gondosan mérlegelni kell.

- 4.8 pont

A következő mellékhatás(oka)t kell módosítani a Pszichiátriai kórképek kategóriában:

Tic (**motoros és/vagy vokális tic**)

A következő mellékhatás(oka)t kell beilleszteni a „Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek” kategóriába, „nem ismert” előfordulási gyakorisággal:

Pseudolymphoma

- 4.9 pont

A túladagolás kezelésére vonatkozó javaslatot az alábbiak szerint kell módosítani:

Kezelés

Túladagolás esetén a beteget kórházba kell szállítani, és megfelelő szupportív terápiában kell részesíteni. Ha szükséges, a felszívódás csökkentését célzó kezelést (aktív szén) kell alkalmazni. A beteg további ellátása a klinikai képnek megfelelően kell történnjen, figyelembe véve a szív ingerületvezetésére gyakorolt lehetséges hatásokat (lásd 4.4 pont). **Intravénás lipidterápia alkalmazása megfontolható a nátrium-hidrogén-karbonátra nem megfelelően reagáló betegeknél a kardiotoxicitás kezelésére.** Nincs tapasztalat a hemodialízissel a túladagolás kezelésében. Hat, veseelégtelenségben szenvedő önkéntes szervezetéből 4 órás hemodialízissel a lamotrigin 20%-át lehetett eltávolítani (lásd 5.2 pont).

Betegtájékoztató

2. Tudnivalók a(z) <készítmény> szedése előtt

[...]

Fontos információk a potenciálisan életveszélyes reakciókról

A(z) <készítmény neve>-t szedő betegek csekély hányadánál allergiás reakció vagy potenciálisan életveszélyes bőrreakció alakul ki, amelyből kezelés hiányában még súlyosabb állapot alakulhat ki. Ezek közé tartozik a Stevens–Johnson-szindróma (SJS), toxikus epidermális nekrolízis (TEN) és eozinofiliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS). Fontos, hogy tudjon azokról a tünetekről, amelyekre figyelnie kell, amíg <készítmény neve>-t szed. **Ez a kockázat az ázsiai származású (főleg han kínai és thai) emberek génjeinek egyik variánsával állhat összefüggésben. Ha Ön ilyen származású, és korábban már tesztelték Önt erre a genetikai variánsra (HLA-B*1502), beszélje meg ezt kezelőorvosával, mielőtt elkezdi szedni a(z) <készítmény neve>-t.**

4. Lehetséges mellékhatások

[...]

Nagyon ritka mellékhatások

10 000 betegből legfeljebb 1-et érinthet/jelentkezhetnek:

- akaratlan és uralhatatlan, **ismétlődő mozdulatok és/vagy hangok vagy szavak kimondása** (*tik*), a szemet, a fejet és a törzset érintő uralhatatlan izomgörcsök (*koreoatetózis*) vagy más szokatlan mozdulatok, például rángatózás, remegés vagy merevség

Egyéb mellékhatások

- **vörös csomók vagy foltok a bőrön (pszeudolimfóma)**

III. melléklet

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

Ütemterv az álláspont végrehajtásához

A CMDh álláspont elfogadása:	2023. júliusi CMDh ülés
Az álláspont lefordított mellékleteinek a továbbítása a nemzeti illetékes hatóságokhoz:	2023. szeptember 3.
Az álláspont tagállamok általi végrehajtása (a módosítás benyújtása a forgalomba hozatali engedély jogosultja által):	2023. november 2.