

Viðauki I

Vísindalegar niðurstöður og ástæður fyrir breytingu á skilmálum markaðsleyfanna

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC um PSUR fyrir lamótrigín eru vísindalegu niðurstöðurnar svohljóðandi:

HLA*B-15:02 samsæta sem forspárgildi fyrir Stevens-Johnson-heilkenni/húðþekjudrepslos hjá sjúklingum af asískum uppruna sem fá meðferð með lamótrigíni

Samanborið við safngreiningar sem áður hafa verið birtar (Zeng et al (2015), Li et al (2014) og Cheung et al (2013)) tók safngreining Deng et al (2018) mið af fjórum nýjum tilfella-viðmiðarannsóknum hjá asískum einstaklingum, sem veitti stærra heildarúrtak og leiddi í ljós að HLA-B*1502 greindist í 15 af 54 (28%) tilfellum Stevens-Johnson-heilkennis/húðþekjudrepsloss af völdum lamótrigíns og í 41 af 313 (13%) tilfellum hjá samanburðarþýði sem var ónæmt fyrir lamótrigíni. Safngreiningin sýndi heildarsvörun sem nam 2,53 (1,25 – 5,13) hjá asískum einstaklingum. Samkvæmt samantekt á eiginleikum lyfs fyrir annað flogaveikilyf, karbamazepín, er ráðlagt að framkvæma próf vegna HLA-B*1502 hjá asískum einstaklingum áður en meðferð er hafin og því þjóna upplýsingarnar um tengsl samsætunnar við Stevens-Johnson-heilkenni/húðþekjudrepslos af völdum lamótrigíns tilgangi fyrir lækna sem kunna að íhuga gjöf lamótrigíns í stað karbamazepíns. Uppfæra skal lyfjaupplýsingar fyrir lamótrigín með upplýsingum um aukna hættu á Stevens-Johnson-heilkenni/húðþekjudrepslosi hjá sjúklingum af asískum uppruna með HLA-B*1502.

Kækir (vöðvakippir og hljóð)

Þekkt er að kækir geta komið fram við notkun lamótrigíns (skráð aukaverkun lyfs) en hægt er að skilgreina það nánar. Í níu tilfellum var um að ræða sex vel rökstuddar tilfellarannsóknir á kækjum við notkun lamótrigíns, þ.m.t. vöðvakippir og hljóð (Angus Leppan (2019)), og 3 tilfelli voru samkvæmt Lombroso (1999), Seemuller (2006) og Alkin (2007). Verkunarhátturinn var ekki fyllilega ljós en heimildir leggja til ýmsa verkunarhætti, þ.m.t. stýringu dópamíns, stýringu serótóníns eða stýringu örvandi amínósýra.

Með hliðsjón af fyrirliggjandi gögnum varðandi tilfelli þar sem einkenni komu aftur þegar meðferð var hafin að nýju og gengu til baka þegar notkun lyfsins var hætt og af tengslum milli skammta og svörunar, liggur fyrir að um orsakasamband er að ræða milli lamótrigíns og kækja á borð við vöðvakippi og hljóð. Þar sem almennt er minnst á kæki í kafla 4.8 í samantekt á eiginleikum lyfs en aðeins er getið um kippi í fylgiseðlinum skulu markaðsleyfishafar allra lyfja sem innihalda lamótrigín uppfæra lyfjaupplýsingar á þann hátt að lýsa þessari aukaverkun nánar svo fram komi að kækir geta falið í sér vöðvakippi og/eða hljóð.

Fitumeðferð í bláæð (IVL (intravenous lipid)) til að meðhöndla eiturvekanir á hjarta eftir ofskömmtnun lamótrigíns

Í birtum tilfellarannsóknum Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) og Sirianni et al (2008) er greint frá jákvæðum áhrifum fitumeðferðar í bláæð á vikkun QRS hjá sjúklingum sem svara ekki nægilega vel meðferð með natríumbíkarbónati. Birtar umsagnir (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) og lýsingar frá eitrunarmiðstöðvum í viðkomandi löndum (Holland, Belgía og Bandaríkin) staðfesta enn frekar þessi jákvæðu áhrif og gefa til kynna að fitumeðferð í bláæð geti gegnt hlutverki í meðferð gegn eiturvekunum á hjarta af völdum tiltekinna fitusækinna lyfja. Þessar umsagnir og lýsingar gefa til kynna að ekki skuli nota fitumeðferð í bláæð sem fyrstavalmeðferð en að styðjast megi við hana ef aðrar meðferðir bregðast. Nokkrir verkunarhættir liggja einnig fyrir þessu til stuðnings sem skýra verkun fitumeðferðar í bláæð við ofskömmtnun lamótrigíns og af þeim er tilgátan um að fita dragi til sín fitusækin efni (lipid sink theory) talin líklegust. Ef annarri meðferðaraðferð er bætt við lyfjaupplýsingarnar eykur

Það líkur á betri útkomu eiturverkana á hjarta eftir ofskömmun lamótrigíns. LMS mælir því með að lyfjaupplýsingarnar verði uppfærðar.

Sýndareitilæxli

Með hliðsjón af tveimur birtum tilfellarannsóknnum Reed et al 2019 (líklegt) og Kazemi et al 2022 (mögulegt), þremur tilkynningum eftir markaðssetningu þar sem orsakasamband var metið sem „mögulegt“ og því að þessi aukaverkun tengist mögulega þekktum viðbrögðum í húð, ofnæmi og hugsanlegri ljóseitrun af völdum lamótrigíns, liggja fyrir næg rök til að staðfesta að um orsakasamband sé að ræða milli sýndareitilæxlis í húð og lamótrigíns. LMS mælir því með að lyfjaupplýsingarnar verði uppfærðar.

CMDh er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins/markaðsleyfanna

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir lamótrigín telur CMDh að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af lyfinu/lyfjunum, sem innihalda lamótrigín, sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CMDh kemst að þeirri niðurstöðu að breyta skuli markaðsleyfum lyfja sem tilgreind eru í þessu sameiginlega PSUR mati. CMDh mælir einnig með því að viðkomandi aðildarríki og umsækjandi/markaðsleyfishafar annarra lyfja, sem innihalda lamótrigín og eru með markaðsleyfi innan Evrópusambandsins eða fá markaðsleyfi innan Evrópusambandsins í framtíðinni, taki tillit til þessarar niðurstöðu CMDh.

Viðauki II

Breytingar á lyfjaupplýsingum lyfja með landsmarkaðsleyfi

Breytingar sem gera á í viðeigandi köflum í lyfjaupplýsingunum (nýr texti er undirstrikaður og feitiletraður, texti sem á að eyða er gegnumstrikaður)

Samantekt á eiginleikum lyfs

- Kafli 4.4

Breyta skal eftirfarandi varnaðarorðum sem hér segir:

Húðútbrot

[...]

Einnig þarf að gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga með sögu um ofnæmi eða útbrot eftir notkun annarra flogaveikilyfja, vegna þess að tíðni útbrot sem ekki reyndust alvarleg, eftir meðferð með lamótrigíni, var um það bil þrisvar sinnum hærri hjá þessum sjúklingum en þeim sem ekki höfðu slíka sögu.

Sýnt hefur verið fram á tengsl HLA-B*1502 samsætu hjá einstaklingum af asískum uppruna (einkum Han-Kínverjum og Tælendingum) og hættu á Stevens-Johnson-heilkenni/húðþekjudrepslosi við meðferð með lamótrigíni. Ef þekkt er að þessir sjúklingar séu jákvæðir hvað varðar HLA-B*1502 skal íhuga notkun lamótrigíns vandlega.

- Kafli 4.8

Breyta skal eftirfarandi aukaverkun/-um undir líffæraflokknum Geðræn vandamál:

~~vöðvakippir~~ **kækir (vöðvakippir og/eða hljóð)**

Breyta skal eftirfarandi aukaverkun/-um undir líffæraflokknum Blóð og eitlar, með tíðniflokkuninni „Tíðni ekki þekkt“:

Sýndareitilæxli

- Kafli 4.9

Breyta skal ráðleggingum um meðhöndlun ofskömmtnar sem hér segir:

Meðferð

Eigi ofskömmtnun sér stað, skal leggja sjúklinginn inn á sjúkrahús og veita viðeigandi stuðningsmeðferð. Ef við á skal nota meðferð sem beinist að því að draga úr frásogi (lyfjakol). Önnur meðferð skal vera í samræmi við klínískt ástand og með hliðsjón af hugsanlegum áhrifum á hjartaleiðni (sjá kafla 4.4).

Íhuga má notkun fitumeðferðar (lipid therapy) í bláæð til að meðhöndla eiturverkanir á hjarta sem svara ekki nægilega vel meðferð með natríumbíkarbónati. Engin reynsla er af blóðskilun sem meðferð við ofskömmtnun. Hjá sex sjálfboðaliðum með nýrnabilun voru 20% lamótrigíns fjarlægð úr líkamanum meðan á 4 klukkustunda blóðskilun stóð (sjá kafla 5.2).

Fylgiseðill

2. Áður en byrjað er að nota <lyfið>

[...]

Mikilvægar upplýsingar um hugsanlega lífshættuleg viðbrögð

Örfáir einstaklingar sem taka <lyfið> fá ofnæmisviðbrögð eða hugsanlega lífshættuleg viðbrögð í húð, sem geta þróast í enn alvarlegri vandamál ef þau eru ekki meðhöndluð. Þau geta falið m.a. í sér Stevens-Johnson-heilkenni, húðþekjudrepslos og lyfjaútbrot með fjölgun rauðkyrninga og altækum einkennum. Þú þarft að þekkja einkennin sem gæta þarf að á meðan þú tekur <lyfið>. **Þessi áhætta getur tengst genaafbrigði hjá einstaklingum af asískum uppruna (einkum Han-Kínverjum og Tælendingum). Ef þú ert af þessum uppruna og próf hefur leitt í ljós að þú sért með þetta genaafbrigði (HLA-B* 1502) skaltu ræða það við lækinn áður en þú tekur <lyfið>.**

4. Hugsanlegar aukaverkanir

[...]

Aukaverkanir sem koma örsjaldan fyrir

Þær geta komið fram hjá allt að 1 af 10.000 einstaklingum:

- Stjórnlausar **endurteknar** líkamshreyfingar (~~kippir~~) **og/eða hljóð eða orð (kækir)**, stjórnlausir vöðvakrampar sem hafa áhrif á augu, höfuð og bol (*fettubrettusýki*), eða aðrar óvenjulegar líkamshreyfingar eins og rykkir, skjálfti eða stífleiki

Aðrar aukaverkanir

- **Rauðir hnúðar eða blettir á húð (sýndareitilæxli)**

Viðauki III

Tímaáætlun fyrir innleiðingu þessarar niðurstöðu

Tímaáætlun fyrir innleiðingu á niðurstöðunni

Samþykki CMDh á niðurstöðunni:	CMDh fundur, júlí 2023
Þýðingar á viðaukum niðurstöðunnar sendar til yfirvalda í viðkomandi löndum:	3. september 2023
Innleiðing aðildarríkjanna á niðurstöðunni (umsókn um breytingu frá markaðsleyfishafa):	2. nóvember 2023