

Anness I

**Konkluzjonijiet xjentifiċi u raġunijiet għal varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet)
għat-Tqeghid fis-Suq**

Konklużjonijiet xjentifiċi

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSURs għal lamotrigine, il-konklużjonijiet xjentifiċi huma kif ġej:

L-allel HLA*B-15:02 bħala tbassir ta' SJS/TEN f'pazjenti ta' oriġini Asjatiċi ttrattati b'lamotrigine

Meta mqabbel ma' meta-analiżijiet oħra ppubblikati preċedentement (Zeng et al (2015), Li et al (2014) u Cheung et al (2013), il-meta-analiżi ta' Deng et al (2018) kienet tinkludi erba' studji *case-control* ġodda fil-popolazzjoni Asjatika li pprovdiet ammont akbar ta' ġabra ta' kampjuni u wriet li HLA-B*1502 instab fi 15 mill-54 (28%) każ ta' SJS/TEN ikkawżat minn LTG, u f'41 mit-313 (13%) -il kontroll li kienu tolleranti għal lamotrigine. Il-meta-analiżi rriżultat f'OR ta' 2.53 (1.25 - 5.13) fil-popolazzjoni Asjatika. Peress li għal mediċina antiepileptika oħra carbamazepine skont l-SmPC l-ittestjar għal HLA-B*1502 fil-popolazzjoni Asjatika hija rrakkomandata qabel ma jinbeda t-trattament, l-informazzjoni dwar l-assoċjazzjoni osservata ta' dan l-allel ukoll ma' SJS/TEN ikkawżat minn lamotrigine hija kkunsidrata informattiva għat-tobba jew speċjalisti li jistgħu jikkunsidraw lamotrigine bħala trattament alternattiv għal carbamazepine. Il-PI ta' lamotrigine għandu jiġi aġġornat bl-informazzjoni dwar iż-żieda fir-riskju ta' SJS/TEN f'pazjenti ta' oriġini Asjatiċi b'HLA-B*1502.

Tikks (tikks motorji u vokali)

Tikks huma magħrufa għal lamotrigine (imniżżlin bħala ADR) iżda jistgħu jiġu speċifikati iżjed. Disa' każijiet kienu jinkludu sitt rapporti ta' każijiet iddokumentati sew ta' tikks li jinkludu tikks motorji u vokali b'lamotrigine (Angus leppan (2019)), u 3 każijiet minn resp., Lombroso (1999), Seemuller (2006) and Alkin (2007). Ma seta' jiġi identifikat ebda mekkaniżmu ċar ta' azzjoni għalkemm ġew issuġġeriti numru ta' mekkaniżmi ta' azzjoni fil-letteratura li jinkludu regolazzjoni tad-dopamine, regolazzjoni tas-serotonin jew regolazzjoni tal-aċidi amminiċi eċċitatorji (EAAs- *excitatory amino acids*).

Meta tiġi kkunsidrata l-evidenza disponibbli mill-każijiet li jirrapportaw *rechallenge* pożittiv u *dechallenge* pożittiv u r-relazzjoni bejn doża u rispons, jista' jiġi konkluż li hemm relazzjoni kawżali bejn lamotrigine u tikks li jinkludu tikks motorji u vokali. Peress li tikks b'mod ġenerali huwa inkluz fl-SmPC sezzjoni 4.8 iżda fil-PIL huwa speċifikat biss bħala tikks motorji, l-MAHs tal-prodotti kollha li fihom lamotrigine għandhom jaġġornaw l-informazzjoni dwar il-prodott b'aktar karatterizzazzjoni ta' din l-ADR u jiġi muri li tikks jistgħu jinkludu tikks motorji u/jew vokali.

Terapija bil-lipidi mogħtija minn ġol-vini (IVL-*Intravenous lipid*) fit-trattament ta' kardjotossicità minn doża eċċessiva ta' lamotrigine

Rapporti ppubblikati ta' każijiet minn by Castanares et al (2012), Chavez et al (2015), u Sirianni et al (2008) jirrapportaw effetti pożittivi ta' terapija bil-lipidi mogħtija minn ġol-vini (IVL) fuq it-twessigh tal-QRS f'pazjenti li mhux qed jirrispondu b'mod adegwat għal sodium bicarbonate. Dan l-effett pożittiv huwa sostnut ukoll minn studji ppubblikati (Alyahya et al (2018), Cave el al (2009) Lee et al (2023)) u monografiji miċ-ċentri nazzjonali tat-tossikoloġija/veleni (L-Olanda, Il-Belġju u L-Istati Uniti) li jissuġġerixxu li t-terapija b'IVL jista' jkollha rwol fit-trattament ta' kardjotossicità kkawżata minn ċerti mediċiċini lipofiliċi. Dawn l-istudji u monografiji jissuġġerixxu li t-terapija b'IVL m'għandhiex tintuża bħala l-ewwel terapija, iżda tista' tintuża jekk it-trattamenti l-oħra fallaw. Aktar sostenn huwa pprovdut mid-disponibbiltà ta' bosta mekkaniżmi ta' azzjoni li jistgħu jispjegaw l-effettività ta' IVL f'doża eċċessiva ta' lamotrigine, li minnhom it-teorija ta' ġmigh tal-lipidi hija kkunsidrata l-iktar waħda plawsibbli. Iż-żieda ta' strateġija oħra ta' trattament fl-informazzjoni dwar il-prodott tista' tgħin biex jitjiebu l-eżiti ta' kardjotossicità marbuta ma' doża eċċessiva ta' lamotrigine. Għalhekk l-LMS tirrakkomanda aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott.

Pseudolinfoma

Meta jiġu kkunsidrati ż-żewġ rapporti ppubblikati ta' każijiet Reed et al 2019 (probabbli) u Kazemi et al 2022 (possibbli), it-tliet rapporti spontani b'kawżalità evalwata bħala “possibbli” u r-reazzjonijiet magħrufa fuq il-ġilda, sensittività eċċessiva u fototossicità li jistgħu jsejnhu b'lamotrigine u li jistgħu jkunu mezzi possibbli għal dan l-avveniment, hemm evidenza suffiċjenti biex tiġi ddeterminata relazzjoni kawżali bejn pseudolinfoma kutaneja u lamotrigine. Għalhekk l-LMS tirrakkomanda aġġornament tal-informazzjoni dwar il-prodott.

Is-CMDh jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqeghid fis-Suq

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal lamotrigine is-CMDh huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott(i) mediċinali li fih/fihom lamotrigine mhuwiex mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CMDh wasal għad-deċiżjoni li l-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqeghid fis-suq tal-prodotti taht is-skop ta' applikazzjoni ta' din il-valutazzjoni waħdanija tal-PSUR għandha tiġi varjata (għandhom jiġu varjati). Sa fejn il-prodotti mediċinali addizzjonali li fihom lamotrigine huma awtorizzati attwalment fl-UE jew huma soġġetti għal proċeduri ta' awtorizzazzjoni futuri fl-UE, is-CMDh jirrakkomanda li l-Istati Membri kkonċernati u l-applikant /d-detenturi tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq iqisu kif jixraq din il-pożizzjoni tas-CMDh.

Anness II

Emendi għall-informazzjoni dwar il-prodott tal-prodott(i) mediċinali awtorizzati fuq livell nazzjonali

Emendi li għandhom ikunu inklużi fis-sezzjonijiet rilevanti tal-Informazzjoni dwar il-Prodott (test ġdid sottolinjati u b'tipa grassa, it-test imhassar huwa ~~ingassat~~)

Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott

- Sezzjoni 4.4

Twissija għandha tiġi emendata kif ġej:

Raxx fil-ġilda

[...]

Hemm ukoll bżonn ta' kawtela meta jiġu ttrattati pazjenti b'passat mediku ta' allergija jew raxx għal AEDs oħra minhabba li l-frekwenza ta' raxx li ma jkunx serju wara trattament b'lamotrigine kien madwar tliet darbiet oġġla f'dawn il-pazjenti milli f'dawk li m'għandhomx dan it-tip ta' passat mediku.

Ġie muri li l-allel HLA-B*1502 f'individwi ta' oriġini Asjatiċi (primarjament Ċiniżi Han u Thai) huwa assoċjat mar-riskju ta' żvilupp ta' SJS/TEN meta ttrattati b'lamotrigine. Jekk huwa magħruf li dawn il-pazjenti huma pożittivi għal HLA-B*1502, wiehed għandu jikkunsidra sew l-użu ta' lamotrigine.

- Sezzjoni 4.8

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(jin) għandha(om) (j)tiġi(u) emendata(i) taħt l-SOC Disturbi psikjatriċi:

Tikks **(tikks motorji u/jew foniċi)**

Ir-reazzjoni(jiet) avversa(i) li ġejja(jin) għandha(om) (j)tiġi(u) emendata(i) taħt l-SOC Disturbi tad-demm u tas-sistema limfatika b'frekwenza "mhux magħrufa":

Pseudolinfoma

- Section 4.9

Ir-rakkomandazzjonijiet għall-immaniġġar ta' doża eċċessiva għandhom jiġu emendati kif ġej:

Trattament

F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiddaħħal l-isptar u mogħti terapija xierqa ta' sostenn. Jekk ikun indikat, għandha tingħata terapija bl-għan li jitnaqqas l-assorbiment (charcoal attiv). Aktar immaniġġar għandu jsir skont kif klinikament indikat, fejn wiehed għandu joqgħod attent għall-possibbiltà ta' effetti fuq il-konduzzjoni kardijaka (ara sezzjoni 4.4). **L-użu ta' terapija bil-lipidi mogħtija minn ġol-vini jista' jiġi kkunsidrat għat-trattament ta' kardjotossicità li ma tirrispondiex b'mod adegwat għal sodium bicarbonate.** M'hemm l-ebda esperjenza b'emodijalisi bħala trattament ta' doża eċċessiva. F'sitt volontiera b'insuffiċjenza tal-kliwi, 20% tal-lamotrigine tneħħa mill-ġisem wara sessjoni ta' emodijalisi li dament 4 sigħat (ara sezzjoni 5.2).

Fuljett ta' Taghrif

2. X'ghandek bżonn tkun taf qabel tiehu <prodott>

[...]

Informazzjoni importanti dwar reazzjonijiet li jistgħu jkunu ta' periklu għall-hajja

Numru żgħir ta' nies li qed jieħdu <prodott> ikollhom reazzjoni allergika jew reazzjoni fil-ġilda li tista' tkun ta' periklu għall-hajja, li jistgħu jiżviluppaw f'problemi aktar serji jekk ma jigux ttrattati. Dawn jistgħu jinkludu s-sindromu ta' Stevens–Johnson (SJS), nekroliżi epidermali tossika (TEN) u Reazzjoni għall-Medicina b'Eosinofilja u Sintomi Sistemici (DRESS). Trid tkun taf għal liema sintomi trid toqgħod attent għalihom waqt li qed/a tiehu <prodott>. **Dan ir-riskju jista' jkun assoċjat ma' varjant fil-ġeni f'nies ta' origini Asjatiċi (l-izjed Ċiniżi Han u Thai). Jekk inti għandek minn dawn l-origini u preċedement ġejt ittestjat li għandek dan il-varjant ġenetiku (HLA-B* 1502), iddiskutiha mat-tabib tiegħek qabel ma tiehu <prodott>.**

4. Effetti sekondarji possibbli

[...]

Effetti sekondarji rari hafna

Dawn jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10,000:

- movimenti tal-ġisem **u/jew hsejjes jew kliem ripetuti** u mhux ikkontrollati (*ticks*), spazmi mhux ikkontrollati tal-muskoli li jaffettwaw l-għajnejn, ir-ras u t-torso (*choreoathetosis*), jew movimenti oħra tal-ġisem mhux tas-soltu bħal skossi, ċaqliq jew ebusija

Effetti sekondarji oħra

- **boċoċ jew tbajja' homor fuq il-ġilda (pseudolinfoma)**

Anness III

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni ta' din il-pożizzjoni

Skeda ta' żmien għall-implimentazzjoni tal-ftehim

Adozzjoni tal-ftehim tas-CMDh:	Laqgħa tas-CMDh Lulju 2023
Trażmissjoni lill-Awtoritajiet Nazzjonali Kompetenti tat-traduzzjonijiet tal-annessi għall-ftehim:	03 Settembru 2023
Implimentazzjoni tal-ftehim mill-Istati Membri (sottomissjoni tal-varjazzjoni mid-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq):	02 Novembru 2023