

Aneks I

Wnioski naukowe i podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Wnioski naukowe

Uwzględniając raport oceniający komitetu PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących lamotryginy, wnioski naukowe są następujące:

Allel HLA*B-15:02 jako czynnik predykcyjny zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) u pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych lamotryginą.

W porównaniu do poprzednio opublikowanych metaanaliz [Zeng i wsp. (2015), Li i wsp. (2014) i Cheung i wsp. (2013)], metaanaliza przeprowadzona przez Deng i wsp. z 2018 roku, obejmowała 4 nowe badania kontrolne oparte na bazie przypadków w populacji azjatyckiej, co dało większą próbę zbiorczą. Występowanie allelu HLA-B*1502 stwierdzono w 15 z 54 przypadków (28%) SJS lub TEN, indukowanych lamotryginą i w 41 z 313 (13%) przypadków pacjentów z grupy kontrolnej, tolerujących lamotryginę. Wyniki metaanalizy wykazały iloraz szans (OR, ang. odds ratio) na poziomie 2,53 (1,25-5,13) w populacji azjatyckiej. Z uwagi na to, że dla innego leku przeciwpadaczkowego, karbamazepiny, zgodnie z ChPL zalecane jest badanie na obecność allelu HLA-B*1502 przed rozpoczęciem terapii, informacja o zaobserwowanym związku wspomnianego allelu z wywołanym lamotryginą SJS lub TEN uważana jest za istotną informację dla lekarzy, którzy mogą rozważać lamotryginę jako alternatywną terapię dla karbamazepiny. Druki informacyjne lamotryginy należy uzupełnić o informację na temat zwiększenia ryzyka SJS lub TEN u pacjentów pochodzenia azjatyckiego, u których występuje allel HLA-B*1502.

Tiki (ruchowe i głosowe)

Tiki są znanym działaniem niepożądanym związanym ze stosowaniem lamotryginy, ale należy je doprecyzować. Dziewięć przypadków obejmowało 6 dobrze udokumentowanych opisów występowania tików, w tym tików ruchowych i głosowych, podczas terapii lamotryginą [Angus Leppan (2019)] oraz 3 przypadki opisane przez Lombroso (1999), Seemuller (2006) i Alkin (2007). Nie można określić jasnego mechanizmu działania, pomimo zasugerowania kilku mechanizmów działania w literaturze, w tym związanych z regulacją dopaminy, regulacją serotoniny oraz regulacją aminokwasów pobudzających (EAAs, ang. excitatory amino acids).

Biorąc pod uwagę dostępne dowody uzyskane z opisywanych przypadków, dotyczące ponownego zastosowania lub odstawienia leku oraz związku między dawką a reakcją na nią, można stwierdzić związek przyczynowy między stosowaniem lamotryginy a występowaniem tików, w tym tików ruchowych i głosowych. Z uwagi na to, że tiki zostały uwzględnione w ujęciu ogólnym w punkcie 4.8 ChPL, natomiast w Ulotce dla pacjenta wymieniono tylko tiki ruchowe, podmioty odpowiedzialne dla wszystkich produktów leczniczych zawierających lamotryginę powinny zaktualizować druki informacyjne o dalszą charakterystykę tego działania niepożądanego i wskazać, że tiki mogą obejmować zarówno tiki ruchowe, jak i głosowe.

Dożylna terapia lipidowa (IVL, ang. intravenous lipid therapy) w leczeniu kardiotoksyczności związanej z przedawkowaniem lamotryginy

Opublikowane opisy przypadków [Castanares i wsp. (2012), Chavez i wsp. (2015) i Sirianni i wsp. (2008)] wskazują na wpływ dożylniej terapii lipidowej na poszerzenie zespołu QRS u pacjentów z niewystarczającą reakcją na zastosowanie wodorowęglanu sodu. Ten pozytywny wpływ jest również przytoczony w opublikowanych przeglądach [Alyahya i wsp. (2018), Cave i wsp. (2009) Lee i wsp. (2023)] oraz monografiach krajowych ośrodków toksykologii (zatruc) (Holandia, Belgia, Stany Zjednoczone), sugerujących, że IVL może odgrywać rolę w leczeniu kardiotoksyczności spowodowanej przez niektóre leki lipofilne. Z tych przeglądów i monografii wynika, że IVL nie należy stosować jako terapii pierwszego wyboru, ale może być zastosowana wtedy, gdy zawiodą inne sposoby leczenia. Dodatkowe wsparcie zapewnia dostępność kilku mechanizmów działania, które tłumaczą efektywność działania IVL po przedawkowaniu lamotryginy, z których najbardziej prawdopodobną wydaje się teoria pochłaniania lipidów. Dodatkowo inna strategia leczenia przedstawiona w drukach informacyjnych może przyczynić się do poprawy wyników po

przedawkowaniu lamotryginy powiązanym z kardi toksycznością. Dlatego LMS (wiodące państwo członkowskie) rekomenduje aktualizację druków informacyjnych produktu.

Chłoniak rzekomy

Biorąc pod uwagę 2 opublikowane opisy przypadków [Reed i wsp. (2019) (oceniony jako prawdopodobny według kategorii prawdopodobieństwa przyczynowo-skutkowego) oraz Kazemi i wsp. (2022) (oceniony jako możliwy według kategorii prawdopodobieństwa przyczynowo-skutkowego)], trzy spontaniczne zgłoszenia ze związkiem przyczynowym ocenionym jako „możliwy” oraz znane reakcje skórne, nadwrażliwość i fototoksyczny potencjał lamotryginy jako możliwe ścieżki prowadzące do tego zdarzenia, dowody są wystarczające, aby stwierdzić związek przyczynowy między chłoniakiem rzekomym skóry a stosowaniem lamotryginy. W związku z tym LMS rekomenduje aktualizację druków informacyjnych produktu.

Grupa koordynacyjna CMDh zgodziła się z wnioskami naukowymi komitetu PRAC.

Podstawy zmiany warunków pozwolenia (pozwoleń) na dopuszczenie do obrotu

Na podstawie wniosków naukowych dotyczących lamotryginy grupa koordynacyjna CMDh uznała, że bilans korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego (produktów leczniczych) zawierającego (zawierających) lamotryginę pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

Grupa koordynacyjna CMDh przyjęła stanowisko, że należy zmienić pozwolenia na dopuszczenie do obrotu produktów objętych oceną niniejszego raportu PSUR. Zależnie od tego, czy dodatkowe produkty lecznicze zawierające lamotryginę są obecnie dopuszczane do obrotu w UE, czy są przedmiotem przyszłych procedur wydania pozwoleń na dopuszczenie do obrotu w UE, grupa koordynacyjna CMDh zaleca, aby zainteresowany kraj członkowski i wnioskodawca (podmiot odpowiedzialny) w należyty sposób wdrożyli niniejszą opinię CMDh.

Aneks II

**Zmiany w drukach informacyjnych produktu leczniczego (produktów leczniczych)
dopuszczonego (dopuszczonych) do obrotu w ramach procedur narodowych**

Zmiany, które zostaną wprowadzone w odpowiednich punktach druków informacyjnych (nowy tekst jest **podkreślony i pogrubiony**, usunięty tekst jest ~~przekreślony~~)

Charakterystyka Produktu Leczniczego

- Punkt 4.4

Ostrzeżenie należy zmienić w następujący sposób:

Wysypka skórna

[...]

Należy również zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z alergią lub wysypką spowodowaną stosowaniem innych leków przeciwpadaczkowych w wywiadzie, ponieważ u tych pacjentów częstość nieciężkiej wysypki po leczeniu lamotryginą była około trzy razy większa niż u pacjentów bez tych chorób w wywiadzie.

Wykazano, że występowanie allelu HLA-B*1502 u osób pochodzenia azjatyckiego (głównie chińskiego Han i tajskiego) jest powiązane z ryzykiem rozwoju zespołu Stevensa-Johnsona (SJS, ang. Stevens-Johnson syndrome) lub toksycznego martwiczego oddzielania się naskórka (TEN, ang. toxic epidermal necrolysis) podczas terapii lamotryginą. Jeśli u pacjenta stwierdza się występowanie allelu HLA-B*1502, należy szczególnie dokładnie rozważyć zastosowanie lamotryginy.

- Punkt 4.8

Następujące działania niepożądane należy wprowadzić w kategorii „Zaburzenia psychiczne” klasyfikacji układów i narządów:

Tiki **[ruchowe i (lub) głosowe]**

Następujące działania niepożądane należy wprowadzić w kategorii „Zaburzenia krwi i układu chłonnego” klasyfikacji układów i narządów, z częstością występowania „częstość nieznana”:

Chłoniak rzekomy

- Punkt 4.9

Zalecenia dotyczące postępowania w przypadku przedawkowania należy zmienić w następujący sposób:

Postępowanie

W przypadku przedawkowania pacjenta należy hospitalizować i stosować odpowiednie leczenie objawowe. Jeżeli to wskazane, należy prowadzić leczenie mające na celu zmniejszenie wchłaniania (węgiel aktywny). Dalsze postępowanie należy dostosować do sytuacji klinicznej, mając na uwadze możliwy wpływ na przewodzenie w sercu (patrz punkt 4.4). **Zastosowanie dożylniej terapii lipidowej można rozważyć w przypadku leczenia kardiotoksyczności u pacjentów z niedostateczną reakcją na zastosowanie wodorowęglanu sodu.** Nie ma doświadczenia dotyczącego hemodializy, jako sposobu leczenia przedawkowania. U sześciu ochotników z niewydolnością nerek podczas 4-godzinnej hemodializy z organizmu usunięto 20% lamotryginy (patrz punkt 5.2).

Ulotka dla pacjenta

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku [nazwa własna]

[...]

Ważne informacje dotyczące reakcji zagrażających życiu

U niewielkiej liczby pacjentów przyjmujących lek [nazwa własna] występuje reakcja alergiczna lub mogąca zagrażać życiu reakcja skórna, która nieleczone może się nasilić. Do takich reakcji zalicza się zespół Stevensa-Johnsona (SJS), toksyczne martwicze oddzielanie się naskórka (TEN) oraz zespół nadwrażliwości polekowej z eozynofilią oraz objawami ogólnoustrojowymi (DRESS). Pacjent powinien zapoznać się z objawami tych stanów i mieć je na uwadze w trakcie stosowania leku [nazwa własna]. **To ryzyko może być powiązane z wariantem genu występującym u osób pochodzenia azjatyckiego (głównie chińskiego Han i tajskiego). Jeśli pacjent jest takiego pochodzenia i wcześniej stwierdzono u niego występowanie tego genetycznego wariantu (HLA-B* 1502), należy omówić to z lekarzem prowadzącym przed przyjęciem leku [nazwa własna].**

4. Możliwe działania niepożądane

[...]

Bardzo rzadkie działania niepożądane

Mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 000 pacjentów:

- mimowolne **powtarzające się** ruchy ciała **i (lub) dźwięki lub słowa** (tiki), mimowolne skurcze mięśni dotyczące oczu, głowy i tułowia (choreoatetozą) lub inne nietypowe ruchy ciała, takie jak szarpnięcia, drżenia lub sztywność

Inne działania niepożądane

- **czerwone guzki lub plamy na skórze (chłoniak rzekomy)**

Aneks III

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Terminarz wdrażania niniejszego stanowiska

Przyjęcie stanowiska przez grupę CMDh:	posiedzenie CMDh w lipcu 2023 r.
Przekazanie tłumaczeń aneksów do stanowiska właściwym organom krajowym:	3. września 2023 r.
Wdrażanie stanowiska przez państwa członkowskie (przedłożenie zmiany przez podmiot odpowiedzialny):	2. listopada 2023 r.