

Anexa I

Concluzii științifice și motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC privind Raportul periodic actualizat/Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS) pentru lamotrigină, concluziile științifice sunt următoarele:

Alela HLA*B-15:02 ca predictor al SJS/TEN la pacienții de origine asiatică tratați cu lamotrigină

Comparativ cu meta-analizele anterioare publicate (Zeng et al (2015), Li et al (2014) și Cheung et al (2013)), meta-analiza lui Deng et al (2018) a inclus patru noi studii caz-control la populația asiatică, rezultând o dimensiune mai mare a eșantionului și a arătat că HLA-B*1502 a fost detectată în 15 din 54 (28%) cazuri de SJS/TEN induse de LTG și în 41 din 313 (13%) controale referitoare la toleranța la lamotrigină. Meta-analiză a dus la un RR de 2,53 (1,25 - 5,13) în populația asiatică. Deoarece pentru un alt medicament antiepileptic, carbamazepină, conform RCP, testarea HLA-B*1502 în populația asiatică este recomandată înainte de inițierea tratamentului, informațiile despre asocierea observată a acestei alele și cu SJS/TEN indus de lamotrigină, sunt considerate informative pentru medicii care prescriu lamotrigină ca tratament alternativ la carbamazepină. Informațiilor referitoare la medicamentul lamotrigină trebuie actualizat cu informații despre riscul crescut de SJS/TEN la pacienții de origine asiatică cu HLA-B*1502.

Ticuri (ticurile motorii și vocale)

Ticurile sunt cunoscute pentru lamotrigină (lista RA), dar pot fi specificate în continuare. Nouă cazuri au inclus șase rapoarte de cazuri bine documentate de ticuri, inclusiv ticuri motorii și vocale cu lamotrigină (Angus leppan (2019)) și 3 cazuri de către resp., Lombroso (1999), Seemuller (2006) și Alkin (2007). Nu a putut fi determinat niciun mecanism clar de acțiune, deși în literatură au fost sugerate mai multe mecanisme de acțiune, inclusiv reglarea dopaminei, reglarea serotoninei sau reglarea aminoacizilor excitatori (AAE).

Luând în considerare dovezile disponibile din cazurile care au raportat reapariția reacției adverse după reluarea tratamentului („positive rechallenge”) și remiterea acesteia după întreruperea tratamentului („positive dechallenge”) și relația doză-răspuns, se consideră că s-a stabilit o relație cauzală între lamotrigină și ticuri, inclusiv ticuri motorii și vocale. Deoarece ticurile, în general, sunt incluse la pct. 4.8 din RCP, dar în Prospect sunt specificate doar ca ticuri motorii, DAPP trebuie să actualizeze informațiile referitoare la medicament cu o caracterizare ulterioară a acestei RA și să reflecte faptul că ticurile pot include ticuri motorii și/sau vocale pentru toate produsele care conțin lamotrigină.

Terapia intravenoasă cu lipide (IVL) în tratamentul cardiotoxicității determinate de supradozajul cu lamotrigină

Rapoartele de caz publicate de Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) și Sirianni et al (2008) raportează un efect pozitiv al terapiei intravenoase cu lipide (IVL) asupra extinderii QRS la pacienții care răspund insuficient la bicarbonat de sodiu. Acest efect pozitiv este susținut în continuare de recenzii publicate (Alyahya și colab. (2018), Cave et al. (2009) Lee și colab. (2023)) și monografiile centrelor naționale de toxicologie/otrăvire (Țările de Jos, Belgia și SUA) care sugerează că terapia IVL poate avea un rol în tratamentul cardiotoxicității cauzate de anumite medicamente lipofile. Aceste recenzii și monografii sugerează că terapia IVL nu trebuie utilizată ca terapie de primă linie, dar poate fi utilizată dacă alte tratamente eșuează. Un sprijin suplimentar este oferit de disponibilitatea mai multor mecanisme de acțiune care pot explica eficacitatea IVL în supradozajul cu lamotrigină, dintre care teoria absorbției lipidelor este considerată cea mai plauzibilă. O altă strategie de tratament suplimentară în informațiile referitoare la medicament poate contribui la îmbunătățirea rezultatelor cardiotoxicității legate de supradozajul cu lamotrigină. Prin urmare, SML recomandă o actualizare a informațiilor referitoare la medicament.

Pseudolinfom

Luând în considerare două rapoarte de caz publicate Reed et al 2019 (probabil) și Kazemi și colab 2022 (posibil), cele trei rapoarte spontane cu cauzalitate evaluate ca „posibile” și reacțiile cutanate cunoscute, hipersensibilitatea și potențialul fototoxic pentru lamotrigină ca posibile căi pentru acest eveniment, există suficiente dovezi pentru a concluziona o relație cauzală între pseudolinfomul cutanat și lamotrigină. Prin urmare, SML recomandă o actualizare a informațiilor referitoare la medicament.

CMDh este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizației/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru lamotrigină, CMDh consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conține/conțin lamotrigină este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CMDh consideră că trebuie modificată/modificate autorizația/autorizațiile de punere pe piață pentru medicamentele care fac obiectul acestei evaluări unice a RPAS. În măsura în care în prezent sunt autorizate în UE și alte medicamente care conțin lamotrigină sau care fac obiectul procedurilor ulterioare de autorizare la nivelul UE, CMDh recomandă ca Statele Membre implicate și Aplicații/Deținătorii Autorizațiilor de punere pe piață să ia în considerare această concluzie a CMDh.

Anexa II

**Modificări la informațiile referitoare la medicament pentru medicamentul/medicamentele
autorizat/autorizate la nivel național**

Modificări care trebuie incluse la punctele relevante din Informațiile referitoare la medicament
(textul nou este **subliniat și îngroșat**, iar textul șters este ~~tăiat~~)

Rezumatul caracteristicilor produsului

- Pct. 4.4

Un avertisment trebuie modificat după cum urmează:

Erupție cutanată

[...]

De asemenea, este necesară prudență atunci când se tratează pacienți cu antecedente de alergie sau erupții cutanate la alte medicamente antiretrovirale, deoarece frecvența erupțiilor cutanate negrave după tratamentul cu lamotrigină a fost de aproximativ trei ori mai mare la acești pacienți decât la cei fără astfel de antecedente.

Alela HLA-B*1502 la indivizii de origine asiatică (în primul rând, chineză Han și Thai) s-a dovedit a fi asociată cu riscul de a dezvolta SJS/TEN atunci când sunt tratați cu lamotrigină. Dacă se știe că acești pacienți sunt pozitivi pentru HLA-B*1502, utilizarea lamotriginei trebuie luată în considerare cu atenție.

- Pct. 4.8

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul SOC Tulburări psihice:

Ticuri (**ticuri motorii și/sau fonice**)

Următoarea reacție adversă trebuie adăugată în cadrul SOC Tulburări hematologice și limfatice cu frecvența “Cu frecvență necunoscută”:

Pseudolinfom

- Pct. 4.9

Recomandările pentru gestionarea supradozajului trebuie modificate după cum urmează:

Tratament

În cazul supradozajului, pacientul trebuie internat în spital și trebuie să i se administreze terapie de susținere adecvată. Dacă există indicație, trebuie efectuată terapia care urmărește scăderea absorbției (cărbune activat). Tratamentul ulterior trebuie adaptat în funcție de indicațiile clinice, luând în considerare efectele potențiale asupra conducerii cardiace (vezi pct. 4.4). **Utilizarea terapiei lipidice intravenoase poate fi luată în considerare pentru tratamentul cardiotoxicității care răspunde insuficient la bicarbonatul de sodiu.** Nu există experiență cu utilizarea hemodializei ca tratament în caz de supradozaj. La șase voluntari cu insuficiență renală, 20% din cantitatea de lamotrigină a fost eliminată din organism în timpul unei sesiuni de hemodializă de 4 ore (vezi pct. 5.2).

Prospect

2. Ce trebuie să știți înainte să luați <nume medicament>

[...]

Informații importante despre reacțiile care pot pune viața în pericol

Un număr mic de persoane care iau <nume medicament> fac o reacție alergică sau o reacție la nivelul pielii care pot duce la probleme mai grave dacă nu sunt tratate. Acestea pot include sindromul Stevens-Johnson (SSJ), necroliză epidermică toxică (NET) și reacție medicamentoasă cu eozinofilie și simptome sistemice (DRESS). Trebuie să cunoașteți aceste simptome pentru a le putea remarcă cât timp sunteți sub tratament cu <nume medicamentul>. **Acest risc poate fi asociat cu o variantă a genelor la persoanele de origine asiatică (în principal indivizi chinezi Han și Thai). Dacă aveți de o astfel de origine și ați fost testat anterior purtând această variantă genetică (HLA-B* 1502), discutați acest lucru cu medicul dumneavoastră înainte de a lua <nume medicament>.**

4. Reacții adverse posibile

[...]

Reacții adverse foarte rare

Acestea pot afecta până la 1 din 10000 persoane:

- mișcări necontrolate **repetate** ale corpului **și/sau sunete sau cuvinte** (*ticuri*), spasme musculare necontrolabile care afectează ochii, capul și toracele (*coreoatetoză*) sau alte mișcări neobișnuite ale corpului ca spasme, tremor sau rigiditate.

Alte reacții adverse

- **noduli sau pete roșii pe piele (pseudolinfom)**

Anexa III

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Calendarul pentru punerea în aplicare a acestei poziții

Adoptarea poziției CMDh:	Reuniunea CMDh Iulie 2023
Transmiterea traducerilor anexelor la această poziție către autoritățile naționale competente:	03 Septembrie 2023
Punerea în aplicare a acestei poziții de către statele membre (depunerea variației de către deținătorul autorizației de punere pe piață):	02 Noiembrie 2023