

Príloha I

Vedecké závery a dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre lamotrigín sú vedecké závery nasledovné:

HLA*B-15:02 alela ako prediktor SJS/TEN u pacientov ázijského pôvodu liečených lamotrigínom

Metaanalýza Denga a kol. (2018), v porovnaní s predchádzajúcimi publikovanými metaanalýzami (Zeng a kol. (2015), Li a kol. (2014) a Cheung a kol. (2013)), zahŕňala štyri nové štúdie prípadov a kontrol v ázijskej populácii s výslednou väčšou veľkosťou súhrnnej vzorky a preukázala, že HLA-B*1502 bola prítomná u 15 z 54 (28 %) prípadov so SJS/TEN indukovaných lamotrigínom (LTG) a u 41 z 313 (13 %) kontrol tolerujúcich lamotrigín. Z metaanalýzy vyplynul OR 2,53 (1,25 – 5,13) v ázijskej populácii. Keďže v SPC ďalšieho lieku na epilepsiu karbamazepínu sa odporúča pred začatím liečby testovanie na HLA-B*1502 v ázijskej populácii, informácia o pozorovanej súvislosti tejto alely so SJS/TEN indukovanými lamotrigínom sa považuje za poučnú pre predpisujúcich lekárov pri prípadnom zvažovaní lamotrigínu ako alternatívnej liečby namiesto karbamazepínu. V informáciách o lieku pre lamotrigín sa má doplniť informácia o zvýšenom riziku SJS/TEN u pacientov ázijského pôvodu s HLA-B*1502.

Tiky (motorické a hlasové tiky)

Tiky sú pri lamotrigíne známe (uvedené v zozname nežiaducich reakcií), ale môžu sa ďalej špecifikovať. Deväť prípadov zahŕňalo šesť dobre zdokumentovaných hlásení prípadov tikov vrátane motorických a hlasových tikov pri lamotrigíne (Angus leppan (2019)) a 3 prípady, jednotlivé od Lombrosa (1999), Seemullera (2006) a Alkina (2007). Nie je možné stanoviť presný mechanizmus účinku, avšak niekoľko mechanizmov účinku bolo navrhnutých v literatúre, zahŕňajúcich reguláciu dopamínu, reguláciu sérotonínu alebo reguláciu excitačných aminokyselín (excitatory amino acids, EAA).

Vzhľadom na dostupné dôkazy z prípadov vykazujúcich pozitívny re-challenge (znovuobjavenie nežiaduceho účinku po opakovanom podaní lieku) a pozitívny de-challenge (vymiznutie nežiaduceho účinku po vysadení lieku) a vzťah dávky a odpovede môže byť vyvodená príčinná súvislosť medzi lamotrigínom a tikmi zahŕňajúcimi motorické a hlasové tiky. Keďže všeobecne sú tiky uvedené v SPC v časti 4.8, ale iba v PIL sú špecifikované ako motorické tiky, držiteľia rozhodnutí o registrácii všetkých liekov s obsahom lamotrigínu majú doplniť do informácií o lieku bližšiu špecifikáciu tejto nežiaducej reakcie a uviesť, že tiky môžu zahŕňať motorické a/alebo hlasové tiky.

Intravenózna lipidová (IVL) terapia na liečbu kardiotoxicity pri predávkovaní lamotrigínom

Z publikovaných hlásení prípadov od Castanaresa a kol. (2012), Chaveza a kol. (2015) a Sirianniho a kol. (2008) vyplýva pozitívny účinok intravenózne lipidovej terapie (IVL) na rozšírenie QRS komplexu u pacientov s nedostatočnou odpoveďou na hydrogénuhličitan sodný. Tento pozitívny účinok ďalej potvrdzujú publikované prehľadové články (Alyahya a kol. (2018), Cave a kol. (2009), Lee a kol. (2023)) a monografie národného toxikologického centra (Holandsko, Belgicko a USA), ktoré naznačujú, že IVL terapia môže zohrávať rolu v liečbe kardiotoxicity spôsobenej určitými lipofilnými liekmi. Tieto prehľadové články a monografie naznačujú, že IVL terapia nemá byť používaná ako terapia prvej línie, ale môže byť použitá v prípade zlyhania iných liečob. Ďalšiu oporu má v niekoľkých dostupných mechanizmoch účinku, ktoré môžu vysvetliť účinnosť IVL pri predávkovaní lamotrigínom, z ktorých sa za najpravdepodobnejšiu považuje teória zachytávania lipidov. Dodatočná ďalšia liečebná stratégia v informáciách o lieku môže prispieť k zlepšeniu výsledkov liečby kardiotoxicity spojennej s predávkovaním lamotrigínom. Vedúci členský štát (*Lead Member State*, LMS) preto odporúča úpravu informácií o lieku.

Pseudolymfóm

Vzhľadom na dve publikované hlásenia prípadov, Reed a kol., 2019 (pravdepodobné) a Kazemi a kol., 2022 (možné), tri spontánne hlásenia s kauzalitou vyhodnotenou ako „možná“ a známe kožné reakcie, precitlivosť a fototoxický potenciál lamotrigínu ako možných ciest k tejto udalosti sú dostatočné dôkazy na prijatie záveru o príčinnej súvislosti medzi kožným pseudolymfómom a lamotrigínom. LMS preto odporúča úpravu informácií o lieku.

Koordinačná skupina pre vzájomné uznávanie a decentralizované postupy (CMDh) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre lamotrigín je CMDh toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku (liekov) obsahujúceho (obsahujúcich) lamotrigín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CMDh dospela k stanovisku, že rozhodnutie (rozhodnutia) o registrácii liekov, ktorých sa týka jednotné hodnotenie PSUR, má (majú) byť zmenené. CMDh odporúča, aby dotknuté členské štáty a žiadateľ/držiteľia rozhodnutia o registrácii náležite zohľadnili toto stanovisko CMDh aj pre ďalšie lieky obsahujúce lamotrigín, ktoré sú v súčasnej dobe registrované v Európskej únii, alebo sú predmetom budúcich schvaľovacích postupov v rámci EÚ.

Príloha II

Zmeny v informáciách o lieku pre národne registrovaný (registrované) liek (lieky)

Do príslušných častí informácií o lieku majú byť zahrnuté uvedené zmeny (nový text podčiarknutý a zvýraznený, odstránený text ~~prečiarknutý~~)

Súhrn charakteristických vlastností lieku

- Časť 4.4

Upozornenie sa má upraviť nasledovne:

Kožná vyrážka

[...]

Opatrnosť je potrebná aj pri liečbe pacientov s anamnézou alergie alebo vyrážky po použití iných AE, keďže frekvencia nezávažnej vyrážky po liečbe lamotrigínom bola u týchto pacientov približne trojnásobne vyššia ako u pacientov bez takejto anamnézy.

Preukázalo sa, že HLA-B*1502 alela u osôb ázijského (predovšetkým Han čínskeho a thajského) pôvodu súvisí s rizikom vzniku SJS/TEN pri liečbe lamotrigínom. Použitie lamotrigínu sa má dôsledne zvážiť, ak je známe, že sú títo pacienti pozitívni na prítomnosť HLA-B*1502.

- Časť 4.8

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má doplniť v rámci triedy orgánových systémov Psychické poruchy:

Tiky (**motorické a/alebo zvukové tiky**)

Nasledujúca nežiaduca reakcia sa má pridať do triedy orgánových systémov Poruchy krvi a lymfatického systému s frekvenciou „neznáme“:

Pseudolymfóm

- Časť 4.9

Odporúčania pre liečbu predávkovania sa majú upraviť nasledovne:

Liečba

V prípade predávkovania má byť pacient hospitalizovaný a liečený podpornou terapiou. Má sa vykonať liečba zameraná na zníženie absorpcie lieku (podanie aktívneho uhlia), ak je to indikované. Ďalšie liečebné opatrenia sa majú zvoliť podľa klinického stavu pacienta, s prihliadnutím na potenciálne účinky na vedenie srdcových vzruchov (pozri časť 4.4). **Môže sa zvážiť použitie intravenózneho lipidovej terapie na liečbu kardiotoxicity pri nedostatočnej odpovedi na hydrogénuhličitan sodný.** Nie sú skúsenosti s hemodialýzou ako liečbou predávkovania. U šiestich zdravých dobrovoľníkov so zlyhaním obličiek sa 20 % lamotrigínu odstránilo z tela počas 4-hodinovej hemodialýzy (pozri časť 5.2).

Písomná informácia pre používateľa

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaný (názov lieku)

[...]

Dôležité informácie o potenciálne život ohrozujúcich reakciách

U malého počtu ľudí užívajúcich (názov lieku) sa vyskytuje alergická reakcia alebo potenciálne život ohrozujúca kožná reakcia, ktorá môže prejsť do vážnejších problémov v prípade, keď sa nelieči. Medzi takéto reakcie môžu patriť Stevensov-Johnsonov syndróm (SJS), toxická epidermálna nekrolýza (TEN) a lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými príznakmi (DRESS). Je potrebné, aby ste poznali príznaky, na ktoré si počas užívania (názov lieku) musíte dávať pozor. **Toto riziko môže súvisieť s variantom v génoch u ľudí ázijského pôvodu (predovšetkým Han čínskeho a thajského). Ak ste takého pôvodu a v minulosti vám bolo zistené, že ste nositeľom tohto genetického variantu (HLA-B* 1502), porozprávajte sa o tom so svojím lekárom predtým, ako budete užívať (názov lieku).**

4. Možné vedľajšie účinky

[...]

Veľmi zriedkavé vedľajšie účinky

Tieto môžu postihovať menej ako 1 z 10 000 osôb:

- neovládateľné **opakované** telesné pohyby **a/alebo zvuky alebo slová** (*tiky*), neovládateľné svalové sťahy postihujúce oči, hlavu a trup (*choreatetóza*) alebo iné nezvyčajné telesné pohyby, ako sú zášklby, tras alebo strnulosť

Ďalšie vedľajšie účinky

- **červené uzlíky alebo fľaky na koži (pseudolymfóm)**

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh júl 2023
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	03. september 2023
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	02. november 2023