

Příloha I

Vědecké závěry a zdůvodnění změny v registraci

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro lamotrigin, byly přijaty tyto vědecké závěry:

Po bezpečnostním varování zveřejněném agenturou FDA byl MAH požádán, aby poskytl kumulativní přehledy týkající se vzácné, avšak velmi závažné reakce imunitního systému, a to hemofagocytující lymfocytózy (HLH) způsobené přípravkem Lamictal. Po zhodnocení odpovědí byl učiněn závěr, že signál týkající se HLH má být zahrnut do bodů 4.4 a 4.8 Souhrnu údajů o přípravku (SmPC) a příbalové informace pro uživatele (PIL), které mají být odpovídajícím způsobem aktualizovány.

V návaznosti na probíhající signál týkající se Brugada syndromu a kumulativní přehled případů Brugada syndromu, který poskytl MAH nejprodávanejšího přípravku s lamotriginem, se ukázalo, že jsou-li pacienti vystaveni působení lamotriginu, mohou se objevit symptomy Brugada syndromu. Výbor PRAC byl proto toho názoru, že by se pacienti s Brugadovým syndromem měli přednostně vyhnout užívání lamotriginu, SmPC a PIL mají být aktualizovány doplněním upozornění v bodě 4.4 SmPC s odpovídajícími změnami v PIL.

Signál na hypogamaglobulinémii byl rovněž identifikován v několika členských státech. Na základě dostupných údajů bylo zjištěno, že existují dostatečné důkazy o příčinné souvislosti mezi hypogamaglobulinémií a léčbou lamotriginem, a že hypogamaglobulinémie by měla být zahrnuta do bodu 4.8 SmPC a PIL.

Na základě nových literárních dat jeden z členských států vyjádřil své připomínky k riziku v případě expozice v průběhu kojení, kdy byly v publikaci hlášeny nežádoucí účinky u kojených dětí během období, na které se vztahuje PSUR. Po zhodnocení údajů z literatury byl vyvozen závěr, že znění textů v SmPC a PIL má být aktualizováno tak, aby zahrnovalo riziko expozice během kojení.

Skupina CMDh souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se lamotriginu skupina CMDh zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivých přípravků obsahujících lamotrigin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Skupina CMDh dospěla ke stanovisku, že je nezbytná změna v registraci přípravků zahrnutých do procedury jednotného hodnocení PSUR. Vzhledem k tomu, že v EU jsou v současné době registrovány další léčivé přípravky s obsahem lamotriginu nebo jsou takové přípravky předmětem budoucích registračních řízení v EU, doporučuje skupina CMDh, aby zúčastněné členské státy a žadatelé/držitelé rozhodnutí o registraci řádně zvažili toto CMDh stanovisko.

Příloha II

**Změny v informacích o přípravku pro léčivý přípravek registrovaný / léčivé přípravky registrované
na vnitrostátní úrovni**

Změny, které mají být vloženy do příslušných bodů informací o přípravku (nový text podtržený a tučně, vymazaný text ~~přeškrtnutý~~)

Souhrn údajů o přípravku

- Bod 4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Následující upozornění pro syndrom Brugadových a hemofagocytující lymfohistiocytózu (HLH) mají být přidány následovně:

EKG typu Brugada

U pacientů léčených lamotriginem byly hlášeny arytmogenní abnormality úseku ST-T a typickým EKG typu Brugada. U pacientů se syndromem Brugadových se má použití lamotriginu pečlivě zvážit.

Hemofagocytující lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů užívajících lamotrigin byla hlášena HLH (viz bod 4.8). HLH je charakterizována známkami a příznaky jako jsou horečka, vyrážka, neurologické příznaky, hepatosplenomegalie, lymfadenopatie, cytopenie, vysoká hladina feritinu v séru, hypertriglyceridemie a abnormality funkce jater a koagulace. Obecně se symptomy vyskytují během 4 týdnů od zahájení léčby, HLH může být život ohrožující.

Při léčbě lamotriginem mají být pacienti informováni o příznacích spojených s HLH a mají být poučeni, že v případě výskytu těchto příznaků, mají ihned vyhledat lékařskou pomoc. Pacienti, u nichž se tyto známky a příznaky vyvinuly, musí být okamžitě vyšetřeni a zvážena diagnóza HLH. Podávání lamotriginu má být okamžitě přerušeno, pokud nebude možné stanovit jinou příčinu.

- Bod 4.6 Těhotenství a kojení

Následující bod má být doplněn:

Kojení

Bylo hlášeno, že lamotrigin prochází do mateřského mléka ve velmi proměnlivých koncentracích, což má za následek celkovou hladinu lamotriginu u kojenců až do přibližně 50 % matčiny koncentrace. Proto u některých kojených dětí mohou sérové koncentrace lamotriginu dosáhnout úrovní, při nichž lze očekávat farmakologické účinky. ~~V limitované skupině nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.~~

Potenciální přínos kojení by měl být zvážen vzhledem k potenciálnímu riziku nežádoucích účinků na kojence. Pokud se žena během léčby lamotriginem rozhodne kojit, kojenec má být sledován pro nežádoucí účinky **jako jsou sedace, vyrážka a nízký přírůstek tělesné hmotnosti.**

- Bod 4.8 Nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky by měly být přidány do třídy orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému s frekvencí "velmi vzácné":

Tabulka nežádoucích účinků

Třída orgánových systémů Poruchy krve a lymfatického systému

Velmi vzácné: Hemofagocytyující lymfohistiocytóza (HLH)

Třídy orgánových systémů Poruchy imunitního systému

Není známo: Hypogamaglobulinémie

Příbalová informace

Bod 2: Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete lamotrigin užívat
Následující údaje mají být zahrnuty:

Upozornění a opatření

Syndrom Brugadových

Syndrom Brugadových je genetické onemocnění, které má za následek abnormální elektrickou aktivitu srdce. Abnormality EKG, které mohou vést k arytmiím (nepravidelný srdeční rytmus), mohou být vyvolány užíváním lamotriginu. Pokud pozorujete tento stav, porad'te se se svým lékařem.

Hemofagocytyující lymfohistiocytóza (HLH)

U pacientů užívajících lamotrigin byly hlášeny případy vzácné, ale velmi závažné reakce imunitního systému. Pokud se během užívání lamotriginu vyskytne některý z následujících příznaků, ihned kontaktujte svého lékaře nebo lékárníka: horečka, vyrážka, neurologické příznaky (např. chvění nebo třes, stav zmatenosti, poruchy funkce mozku).

Těhotenství a kojení

Jestliže kojíte nebo plánujete kojit, porad'te se se svým lékařem nebo lékárníkem, než začnete tento přípravek užívat. Účinná látka tohoto přípravku přechází do mateřského mléka a může mít vliv na Vaše dítě. Pokud se rozhodnete kojit, lékař Vás bude informovat o rizicích a přínosech kojení během užívání lamotriginu, a bude průběžně sledovat Vaše dítě se zaměřením na výskyt ospalosti, vyrážky nebo nízkého přírůstku tělesné hmotnosti. Pokud u svého dítěte zpozorujete některý z těchto příznaků, informujte svého lékaře.

- Bod 4: Možné nežádoucí účinky

Následující nežádoucí účinky mají být zahrnuty:

Hemofagocytyující lymfohistiocytóza (HLH) (viz bod 2 Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete lamotrigin užívat)

Snížená imunita kvůli nižším krevním hladinám protilátek, které pomáhají chránit před infekcí, nazývaných imunoglobuliny.

Příloha III

Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2018
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	08. září 2018
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	07. listopad 2018