

## **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 Brugadova syndromu a kumulativní přehled případů Brugadova syndromu, který poskytl MAH nejprodávanejšího přípravku s lamotriginem, se ukázalo, že jsou-li pacienti vystaveni působení lamotriginu, mohou se objevit symptomy Brugadova 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 kojenných 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 <<název 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