

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:

Držiteľ rozhodnutia o registrácii (marketing authorisation holder, MAH) originálneho lieku bol požiadaný, aby poskytol kumulatívny prehľad prípadov zriedkavej, ale veľmi závažnej imunitnej reakcie, hemofagocytovej lymfohistiocytózy (hemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH) zapríčinennej lamotrigínom, a to v nadväznosti na upozornenie týkajúce sa bezpečnosti tohto lieku („safety alert“) vydané americkým Úradom pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration, FDA). Po zhodnotení odpovedí sa dospelo k záveru, že bezpečnostný signál týkajúci sa HLH má byť zahrnutý do častí 4.4 a 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku (summary of product characteristics, SPC) a písomná informácia pre používateľa (patient information leaflet, PIL) má byť náležitým spôsobom aktualizovaná.

Pretrvávajúci bezpečnostný signál týkajúci sa Brugada syndrómu (známeho aj ako syndróm Brugadovcov či Brugadov syndróm) a kumulatívny prehľad prípadov Brugada syndrómu poskytnutý od MAH originálneho lieku svedčia o tom, že príznaky Brugada syndrómu sa môžu prejavovať, ak sú pacienti vystavení pôsobeniu lamotrigínu. PRAC preto zastáva názor, že je vhodné vyhnúť sa použitiu lamotrigínu u pacientov s Brugada syndrómom a že SPC a PIL majú byť aktualizované tak, že sa do časti 4.4 SPC doplní upozornenie a vykonajú sa príslušné zmeny v PIL.

Niekoľko členských štátov identifikovalo aj bezpečnostný signál týkajúci sa hypogamaglobulinémie. Na základe dostupných údajov sa usúdilo, že existujú primerané dôkazy o možnej príčinnej súvislosti medzi hypogamaglobulinémiou a liečbou lamotrigínom a že hypogamaglobulinémia má byť zahrnutá do časti 4.8 SPC a do PIL.

Jeden z členských štátov mal na základe nových údajov z literatúry pripomienku k riziku v prípade expozície počas dojčenia, keďže nežiaduce účinky u dojčených detí boli zverejnené v období pokrytom predmetnou PSUR. Po zhodnotení údajov z literatúry sa dospelo k záveru, že znenie v SPC a PIL má byť aktualizované tak, aby zahŕňalo riziko súvisiace s expozíciou počas dojčenia.

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 toho 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 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Nasledovné upozornenia týkajúce sa Brugada syndrómu a hemofagocytovej lymfohistiocytózy (HLH) majú byť doplnené takto:

EKG nález typický pre Brugada syndróm

U pacientov liečených lamotrigínom boli hlásené arytmogénna abnormalita úseku ST a vlny T (ST-T) a EKG nález typický pre Brugada syndróm (známy aj ako syndróm Brugadovcov či Brugadov syndróm). U pacientov s Brugada syndrómom sa má použitie lamotrigínu starostlivo zvážiť.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

U pacientov užívajúcich lamotrigín bola hlásená HLH (pozri časť 4.8). HLH je charakterizovaná prejavmi a príznakmi ako horúčka, vyrážka, neurologické príznaky, hepatosplenomegália, lymfadenopatia, cytopénie, vysoká hladina feritínu v sére, hypertriglyceridémia a abnormality funkcie pečene a koagulácie. Príznaky sa zvyčajne vyskytnú v priebehu 4 týždňov od začiatku liečby a HLH môže byť život ohrozujúca.

Pacientov je potrebné informovať o príznakoch súvisiacich s HLH a upozorniť, aby ihneď vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich tieto príznaky vyskytnú počas liečby lamotrigínom.

Pacientov, u ktorých sa vyskytnú tieto prejavy a príznaky, je potrebné ihneď vyšetriť a zvážiť diagnózu HLH. Podávanie lamotrigínu sa má ihneď ukončiť, ak nie je možné stanoviť alternatívnu príčinu.

- Časť 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia (odstránenie, doplnenie)

Má byť upravený nasledovný odsek:

Dojčenie

Zistilo sa, že lamotrigín prechádza do materského mlieka vo veľmi premenlivých koncentráciách, výsledkom čoho sú celkové hladiny lamotrigínu u dojčiat zodpovedajúce až 50 %-ám koncentrácií dosiahnutých u matky. U niektorých dojčených detí preto môžu koncentrácie lamotrigínu v sére dosiahnuť hodnoty, pri ktorých sa objavujú farmakologické účinky. ~~V obmedzenej skupine dojčiat vystavených účinku lamotrigínu sa nepozorovali žiadne nežiaduce účinky.~~

Možný prínos dojčenia má prevyšovať možné riziko nežiaducich účinkov, ktoré sa vyskytujú u dojčiat. Ak sa žena rozhodne dojčiť počas liečby lamotrigínom, dojča sa má sledovať kvôli nežiaducim účinkom **ako sedácia, vyrážka a nedostatočný prírastok telesnej hmotnosti.**

- Časť 4.8 Nežiaduce účinky

Nasledovná (nasledovné) nežiaduca (nežiaduce) reakcia (reakcie) sa má (majú) doplniť do triedy orgánových systémov (system organ class, SOC) Poruchy krvi a lymfatického systému s frekvenciou výskytu „veľmi zriedkavé“:

Tabuľka nežiaducich reakcií na liek (adverse drug reactions, ADR)

Poruchy krvi a lymfatického systému

Veľmi zriedkavé: Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH)

Poruchy imunitného systému

Menej časté: Hypogamaglobulinémia

Písomná informácia pre používateľa

- Časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>

Majú byť zahrnuté nasledovné informácie:

Upozornenia a opatrenia

Brugada syndróm

Brugada syndróm (známy aj ako syndróm Brugadačov či Brugadaov syndróm) je genetické ochorenie, ktoré má za následok neobvyklú elektrickú aktivitu v srdci. Lamotrigín môže vyvolať zmeny na elektrokardiograme (EKG, elektrický záznam činnosti srdca), ktoré môžu viesť k poruchám srdcového rytmu (arytmiám). Ak máte toto ochorenie, povedzte to svojmu lekárovi.

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (z anglického haemophagocytic lymphohistiocytosis, HLH)

U pacientov, ktorí užívali lamotrigín, boli hlásené prípady zriedkavej, ale veľmi závažnej imunitnej reakcie. Ihneď kontaktujte svojho lekára alebo lekárničku, ak sa u vás počas užívania lamotrigínu vyskytne ktorýkoľvek z nasledovných príznakov: horúčka, vyrážka, neurologické príznaky (napr. tras alebo chvenie, stavy zmätenosti, poruchy funkcie mozgu).

Tehotenstvo a dojčenie

Ak dojdete alebo plánujete dojčiť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. <<Názov lieku>> prechádza do materského mlieka a môže mať vplyv na vaše dieťa. Váš lekár s vami prekonzultuje riziká a prínosy dojčenia počas užívania lamotrigínu a ak sa rozhodnete dojčiť, lekár priebežne skontroluje, či sa u vášho dieťaťa nevyskytuje ospalosť, vyrážka alebo nedostatočný prírastok telesnej hmotnosti. Ak u vášho dieťaťa spozorujete ktorýkoľvek z týchto príznakov, informujte o tom svojho lekára.

- Časť 4 Možné vedľajšie účinky

Majú byť zahrnuté nasledovné vedľajšie účinky:

Hemofagocytová lymfohistiocytóza (HLH) (pozri časť 2 Čo potrebujete vedieť predtým, ako <užijete> <použijete> <názov lieku>).

Oslabená imunita kvôli nižším hladinám protilátok v krvi nazývaných imunoglobulíny, ktoré pomáhajú chrániť pred infekciou.

Príloha III

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Časový harmonogram na vykonanie tohto stanoviska

Prijatie stanoviska CMDh:	Zasadnutie CMDh júl 2018
Zaslanie prekladov príloh k stanovisku príslušným vnútroštátnym orgánom:	08. septembra 2018
Vykonanie stanoviska členskými štátmi (predloženie žiadosti o zmenu držiteľom rozhodnutia o registrácii):	07. novembra 2018