

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) lamotriginu byly přijaty tyto vědecké závěry:

HLA-B*1502 alela jako prediktor Stevensova-Johnsonova syndromu (SJS) / toxické epidermální nekrolýzy (TEN) u pacientů asijského původu léčených lamotriginem

Ve srovnání s předchozími publikovanými metaanalýzami (Zeng et al (2015), Li et al (2014) a Cheung et al (2013)) metaanalýza Deng et al (2018) zahrnovala čtyři nové studie případů a kontrol v asijské populaci, což vedlo k větší velikosti souhrnného vzorku a prokázalo, že alela HLA-B*1502 byla detekována u 15 z 54 (28 %) případů SJS/TEN indukovaných lamotriginem a u 41 z 313 (13 %) v kontrolních skupinách. Metaanalýza vedla k OR (odds ratio) 2,53 (1,25 - 5,13) v asijské populaci. Vzhledem k tomu, že pro jiné antiepileptikum karbamazepin je podle SmPC doporučováno testování HLA-B*1502 před zahájením léčby u asijské populace, informace o pozorovaném vztahu této alely také s lamotriginem indukovaným SJS/TEN jsou považovány za informativní pro předepisující lékaře, kteří mohou zvažovat lamotrigin jako alternativní léčbu ke karbamazepinu. Informace o přípravku u přípravků obsahujících lamotrigin mají být doplněny o informace ohledně zvýšeného rizika SJS/TEN u pacientů asijského původu s HLA-B*1502.

Tiky (motorické a vokální tiky)

Tiky jsou známy u lamotriginu (nežádoucí účinek již uvedený v informacích o přípravku), ale mohou být dále specifikovány. Devět případů zahrnovalo šest dobře zdokumentovaných kazuistik tiků, včetně motorických a vokálních tiků, s lamotriginem (Angus leppan (2019)) a 3 případy Lombroso (1999), Seemuller (2006) a Alkin (2007). Nemohl být stanoven žádný jasný mechanismus účinku, i když několik jich v literatuře bylo navrženo, včetně regulace dopaminu, regulace serotoninu nebo regulace excitačních aminokyselin (EAA).

Vzhledem k dostupným důkazům u případů s nahlášenou pozitivní rechallenge, pozitivní dechallenge a vztahem mezi dávkou a odpovědí, lze dospět k závěru o kauzální souvislosti mezi lamotriginem a tiky, včetně motorických a vokálních tiků. Vzhledem k tomu, že tiky obecně jsou zahrnuty v SPC bodě 4.8, ale v PIL jsou specifikovány pouze jako motorické tiky, držitelé rozhodnutí o registraci všech přípravků obsahujících lamotrigin mají aktualizovat informace o přípravku o další charakterizaci tohoto nežádoucího účinku a uvést, že tiky mohou zahrnovat motorické a/nebo vokální tiky.

Intravenózní lipidová (IVL) terapie v léčbě kardiotoxicity při předávkování lamotriginem

Publikované kazuistiky Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) a Sirianni et al (2008) referují o pozitivním účinku intravenózní lipidové terapie (IVL) na rozšíření QRS u pacientů, kteří nedostatečně reagují na hydrogenuhličitan sodný. Tento pozitivní účinek je dále podpořen publikovanými přehledy (Alyahya et al (2018), Cave el al (2009), Lee et al (2023)) a monografiemi národních toxikologických center (Nizozemsko, Belgie a USA), které naznačují, že IVL terapie může hrát roli v léčbě kardiotoxicity způsobené některými lipofilními léky. Tyto přehledy a monografie naznačují, že IVL terapie by neměla být používána jako terapie první volby, ale může být použita, pokud jiná léčba selže. Další podporu poskytuje dostupnost několika mechanismů účinku, které mohou vysvětlit účinnost IVL při předávkování lamotriginem, z nichž teorie lipidového propadu je považována za nejpravděpodobnější. Další léčebná strategie v informacích o přípravku může přispět ke zlepšení následků kardiotoxicity související s předávkováním lamotriginem. Vedoucí členský stát proto doporučuje aktualizaci informací o přípravku.

Pseudolymfom

S ohledem na dvě publikované kazuistiky Reed et al 2019 (pravděpodobné) a Kazemi et al 2022 (možné), tři spontánní hlášení s kauzalitou zhodnocenou jako "možné" a známé kožní reakce, hypersenzitivitu a fototoxický potenciál lamotriginu jako možných cest pro tuto příhodu, existují dostatečné důkazy k rozhodnutí o kauzální souvislosti mezi kožním pseudolymfomem a lamotriginem. Vedoucí členský stát proto doporučuje aktualizaci informací o přípravku.

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

Stávající upozornění má být upraveno následovně:

Kožní vyrážka

[...]

Rovněž se doporučuje opatrnost u pacientů s anamnézou alergie nebo kožní vyrážky po jiných antiepileptících, jelikož četnost nezávažných kožních vyrážek při léčbě lamotriginem byla u těchto pacientů přibližně trojnásobná než u pacientů bez této anamnézy.

Bylo prokázáno, že alela HLA-B*1502 u jedinců asijského (především čínského (národnost Han) a thajského) původu je spojena s rizikem vzniku SJS/TEN při léčbě lamotriginem. Pokud je známo, že tito pacienti jsou pozitivní na HLA-B*1502, použití lamotriginu je třeba pečlivě zvážit.

- Bod 4.8

Následující nežádoucí účinky pod třídou orgánových systémů „Psychiatrické poruchy“ mají být upraveny:

Tiky (**motorické a/nebo vokální tiky**)

Následující nežádoucí účinky mají být přidány pod třídu orgánových systémů „Poruchy krve a lymfatického systému“ s frekvencí „není známo“:

Pseudolymfom

- Bod 4.9

Stávající doporučení terapie při předávkování má být upraveno následovně:

Terapie

Pacient, u něhož došlo k předávkování, má být hospitalizován a má mu být poskytována náležitá podpůrná terapie. Má být poskytnuta léčba s cílem snížení absorpce (aktivované živočišné uhlí). Další léčba se odvíjí od klinického stavu pacienta, s přihlédnutím k potenciálním účinkům na srdeční převodní systém (viz bod 4.4). **Použití intravenózní lipidové terapie může být zváženo k léčbě kardiotoxicity, která nedostatečně reaguje na hydrogenuhličitan sodný.** U předávkování nejsou zkušenosti s hemodialýzou. U šesti dobrovolníků se selháním ledvin bylo 20 % lamotriginu odstraněno z organismu v průběhu čtyřhodinové hemodialýzy (viz bod 5.2).

Příbalová informace

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek [název přípravku] užívat

[...]

Důležitá informace o potenciálně život ohrožujících reakcích

U malého počtu pacientů užívajících přípravku [název přípravku] se může vyskytnout alergická reakce nebo potenciálně život ohrožující kožní reakce. Pokud tyto stavy nejsou léčeny, může dojít k vývoji závažnějších stavů.

Ty mohou zahrnovat Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS), toxickou epidermální nekrolýzu (TEN) a lékovou reakci s eosinofilií a systémovými příznaky (DRESS).

O těchto příznacích byste měl(a) vědět, abyste si na ně mohl(a) dát během užívání přípravku [název přípravku] pozor. **Toto riziko může být spojeno s variantou genů u osob asijského původu (zejména čínského (národnost Han) a thajského). Pokud jste takového původu a byl(a) jste dříve pozitivně testován(a) s touto genetickou variantou (HLA-B* 1502), poraďte se se svým lékařem dříve, než začnete přípravek [název přípravku] užívat.**

4. Možné nežádoucí účinky

[...]

Velmi vzácné nežádoucí účinky

Mohou se vyskytnout až u 1 z 10 000 pacientů:

- Nekontrolovatelné **opakované** pohyby těla **a/nebo zvuky nebo slova** (*tiky*), nekontrolovatelné svalové křeče postihující oči, hlavu a trup (*choreoatetóza*), nebo jiné neobvyklé pohyby těla, jako například škubání, chvění nebo ztuhlost;

Další nežádoucí účinky

- **červené uzlíky nebo skvrny na kůži (pseudolymfom)**

Příloha III
Harmonogram pro implementaci závěrů

Harmonogram pro implementaci závěrů

Schválení závěrů skupinou CMDh:	na zasedání skupiny CMDh v červenci 2023
Předání přeložených příloh těchto závěrů příslušným národním orgánům:	3. září 2023
Implementace závěrů členskými státy (předložení změny držitelem rozhodnutí o registraci):	2. listopadu 2023