

Bilag I

Videnskabelige konklusioner og begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lamotrigin er CMDh nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

HLA*B-1502 allel som en indikator for SJS/TEN hos patienter af asiatisk oprindelse behandlet med lamotrigin

Sammenlignet med tidligere publicerede metaanalyser (Zeng et al (2015), Li et al (2014) og Cheung et al (2013)), inkluderede metaanalysen af Deng et al (2018) fire nye case-kontrol undersøgelser i den asiatiske population, hvilket resulterede i en større *pooled* teststørrelse og viste, at HLA-B*1502 blev påvist i 15 ud af 54 (28 %) LTG-inducerede SJS/TEN-tilfælde og i 41 ud af 313 (13 %) lamotrigin-tolerante kontroller. Metaanalysen resulterede i en OR på 2,53 (1,25 - 5,13) i den asiatiske population. Da produktresuméet for et andet antiepileptisk lægemiddel, carbamazepin, tilråder at teste for HLA-B*1502 i den asiatiske population før behandlingsstart, anses information om den observerede sammenhæng mellem denne allel også med lamotrigin-induceret SJS/TEN som informativ for ordinerende læger, der overvejer lamotrigin som alternativ behandling til carbamazepin. Produktinformationen for lamotrigin bør opdateres med information om den øgede risiko for SJS/TEN hos patienter af asiatisk oprindelse med HLA-B*1502.

Tics (motoriske og vokale tics)

Tics er kendt for lamotrigin (anført ADR), men kan specificeres yderligere. Ni tilfælde inkluderede seks veldokumenterede rapporter af tics, herunder motoriske og vokale tics med lamotrigin (Angus leppan (2019)), og 3 tilfælde af hhv. Lombroso (1999), Seemuller (2006) og Alkin (2007). Ingen klar virkningsmekanisme kunne bestemmes, selvom adskillige virkningsmekanismer er blevet foreslået i litteraturen, herunder dopamin-regulering, serotonin-regulering eller regulering af excitatoriske aminosyrer (EAA).

I betragtning af den tilgængelige evidens fra de tilfælde, der rapporterer positiv *re-challenge* og positiv *de-challenge* og dosis-respons-forholdet, kan en årsagssammenhæng konkluderes mellem lamotrigin og tics, herunder motoriske og vokale tics. Da tics generelt er inkluderet i produktresuméet, afsnit 4.8, men i indlægssedlen kun er specificeret som motoriske tics, bør indehavere af markedsføringstilladelsen for ethvert produkt, der indeholder lamotrigin, opdatere produktinformationen med yderligere karakterisering af denne bivirkning og formidle, at tics kan omfatte motoriske og/eller vokale tics.

Intravenøs lipidbehandling (IVL) til behandling af kardiotoxicitet ved overdosis af lamotrigin

Publicerede rapporter af Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) og Sirianni et al (2008) rapporterer om en positiv effekt af intravenøs lipidbehandling (IVL) på QRS-udvidelse hos patienter, der ikke reagerer tilstrækkeligt på natriumbicarbonat. Denne positive effekt understøttes yderligere af publicerede reviews (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) og nationale toksikologi-/giftcenter-monografier (Holland, Belgien og USA), der tyder på, at IVL-terapi kan have en rolle i behandlingen af kardiotoxicitet forårsaget af visse lipofile lægemidler. Disse anmeldelser og monografier tyder på, at IVL-behandling ikke bør anvendes som en førstelinjebehandling, men kan bruges, hvis andre behandlinger mislykkes. Dette understøttes yderligere af tilgængeligheden af adskillige virkningsmekanismer, der kan forklare effektiviteten af IVL ved overdosis af lamotrigin, hvoraf lipid-sink-teorien anses for at være mest plausibel. Yderligere kan en anden behandlingsstrategi i produktinformationen bidrage til at forbedre resultaterne af lamotrigin-overdosisrelateret kardiotoxicitet. LMS (*Lead Member State*) anbefaler derfor en opdatering af produktinformationen.

Pseudolymfom

I betragtning af to offentliggjorte rapporter, Reed et al 2019 (sandsynligt) og Kazemi et al 2022 (mulig), de tre spontane rapporter med kausalitet vurderet som "mulig" og de kendte hudreaktioner, overfølsomhed og fototoksisk potentiale for lamotrigin som mulige veje for denne hændelse, er der tilstrækkelig evidens til at konkludere en kausal sammenhæng mellem kutan pseudolymfom og lamotrigin. LMS anbefaler derfor en opdatering af produktinformationen.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for lamotrigin er CMDh af den opfattelse, at *benefit/risk*-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder lamotrigin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CMDh er nået frem til, at markedsføringstilladelsen/-tilladelserne omfattet af denne PSUR-vurdering bør ændres. I det omfang andre lægemidler indeholdende lamotrigin allerede er godkendt eller søges godkendt i EU, anbefaler CMDh, at de relevante medlemsstater og ansøger/indehaver af markedsføringstilladelsen/-tilladelserne tager behørigt hensyn til CMDh's indstilling.

Bilag II

Ændringer i produktinformationen for det/de nationalt godkendte lægemiddel/lægemidler

Ændringer, der skal indføres i de relevante punkter i produktresuméet (ny tekst med understregning og fed skrift, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

Produktresumé

- Afsnit 4.4

Advarslen bør revideres som følger:

Udslæt

[...]

Der skal også udvises forsigtighed ved behandling af patienter med kendt allergi over for eller udslæt i forbindelse med andre antiepileptika, da hyppigheden af ikke-alvorligt udslæt efter behandling med lamotrigin var ca. tre gange højere hos disse patienter end hos patienter uden en sådan anamnese.

HLA-B*1502 alleler hos personer af asiatisk (primært hankinesisk og thailandsk) oprindelse har vist sig at være forbundet med risikoen for at udvikle SJS/TEN, når de behandles med lamotrigin. Hvis disse patienter vides at være positive for HLA-B*1502, bør brugen af lamotrigin nøje overvejes.

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkning skal tilføjes under SOK Psykiske forstyrrelser:

Tics (**motoriske og/eller foniske tics**)

Følgende bivirkning skal tilføjes under SOK Blod og lymfesystem med hyppigheden “ikke kendt”:

Pseudolymfom

- Afsnit 4.9

Anbefalingerne for behandling af overdosering bør revideres som følger:

Behandling

I tilfælde af overdosering skal patienten hospitalsindlægges og gives en passende understøttende behandling. Hvis der er indikation herfor, skal der foretages behandling for at nedsætte absorptionen (aktiv kul). Yderligere behandling skal foretages som klinisk indiceret, under hensyntagen til potentiel virkning på kardial ledning (se pkt. 4.4). **Brug af intravenøs lipidbehandling kan overvejes til behandling af kardiotoxicitet, der ikke reagerer tilstrækkeligt på natriumbicarbonat.** Der foreligger ingen erfaring med hæmodialyse som behandling af overdosering. Hos seks raske frivillige med nyresvigt blev 20 % af lamotrigin fjernet fra kroppen ved fire timers hæmodialyse (se pkt. 5.2).

Indlægsseddel

2. Det skal du vide, før du begynder at tage <produkt>

[...]

Vigtig information om potentielt livstruende reaktioner

Et fåtal af de mennesker der tager <produkt> får en allergisk reaktion eller en potentiel livstruende hudreaktion, som kan udvikle sig til mere alvorlige problemer, hvis de ikke bliver behandlet – herunder Steven-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og overfølsomhedsreaktioner (DRESS). Du skal kende de symptomer, som du skal holde øje med, mens du tager <produkt>. **Denne risiko kan være forbundet med en variant i generne hos personer af asiatisk oprindelse (hovedsageligt hankinesisk og thailandsk). Hvis du er af en sådan oprindelse og tidligere er blevet testet og bærer denne genetiske variant (HLA-B* 1502), skal du tale med din læge, før du tager <produkt>.**

4. Bivirkninger

[...]

Meget sjældne bivirkninger

Kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer:

- Ukontrollerede **gentagne** kropsbevægelser **og/eller lyde eller ord** (*tics*), ukontrollerede muskelspasmer i øjne, hoved og overkrop (*choreoathetosis*) eller andre unormale kropsbevægelser som spjæt, rystelser eller stivhed

Andre bivirkninger

- **Røde knuder eller pletter på huden (pseudolymfom)**

Bilag III

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2023
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	03/09/2023
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	02/11/2023