

## **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:

Efter en sikkerhedsalarm udgivet af FDA blev indehaveren af markedsføringstilladelsen til ”brandleader-lægemidlet” anmodet om at levere kumulative gennemgange af en sjælden, men meget alvorlig immunsystemreaktion, hæmafagocytisk lymfocytose (HLH), forårsaget af Lamictal. Efter vurdering af svarene blev det konkluderet, at signalet for HLH skulle indgå under punkt 4.4 og 4.8 i produktresuméet (SmPC), og at indlægssedlen (PIL) skulle opdateres i overensstemmelse hermed.

Efter et igangværende signal for Brugada syndrom og en kumulativ gennemgang af tilfælde af Brugada syndrom, der blev leveret af indehaveren af markedsføringstilladelsen til ”brandleader-lægemidlet”, blev det vist, at symptomerne på Brugada syndrom kan manifestere sig, når patienter eksponeres for lamotrigin. PRAC var derfor af den opfattelse, at brugen af lamotrigin hos patienter med Brugada syndrom fortrinsvis bør undgås, og at SmPC og PIL bør opdateres med tilføjelse af en advarsel under punkt 4.4 i SmPC, med tilsvarende ændringer i PIL.

Et signal for hypogammaglobulinæmi blev også identificeret af et par medlemsstater. På baggrund af de tilgængelige data blev det vurderet, at der er rimelig dokumentation for, at der er en mulig kausalitet mellem hypogammaglobulinæmi og behandling med lamotrigin, og at hypogammaglobulinæmi bør indgå under punkt 4.8 i SmPC og PIL.

På baggrund af nye litteraturdata har en af medlemsstaterne kommenteret risikoen ved eksponering under amning, hvor bivirkninger hos ammede børn blev rapporteret i en publikation i den periode, der er omfattet af PSUR'en. Efter vurdering af litteraturdata blev det konkluderet, at ordlyden i SmPC og PIL skal opdateres for at medtage risikoen for eksponering under amning.

CMDh tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelse**

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/-tilladelse 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/-tilladelse 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 produktresumeeet (ny tekst med **understregning og fed skrift**, slettet tekst med ~~gennemstregning~~)

## Produktresumé

- Punkt 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Følgende advarsler for Brugada syndrom og hæmfagocytisk lymfocytose (HLH) skal indsættes som følger:

### **Brugada-mønster i EKG**

**Arytmogen ST-T-abnormitet og typisk Brugada-mønster i EKG er rapporteret hos patienter behandlet med lamotrigin. Brug af lamotrigin bør overvejes omhyggeligt hos patienter med Brugada syndrom.**

### **Hæmfagocytisk lymfocytose (HLH)**

**HLH er rapporteret hos patienter, der tager lamotrigin (se pkt. 4.8). HLH er karakteriseret ved tegn og symptomer såsom feber, udslæt, neurologiske symptomer, hepatosplenomegali, lymfadenopati, cytopenier, højt serumferritin, hypertriglyceridæmi og abnormiteter i leverfunktion og koagulation. Symptomer opstår generelt inden for 4 uger efter behandlingsstart. HLH kan være livstruende.**

**Patienter bør informeres om symptomerne forbundet med HLH og bør rådes til omgående at søge lægehjælp, hvis de oplever disse symptomer, mens de er i behandling med lamotrigin.**

**Undersøg straks patienter, der udvikler disse tegn og symptomer, og overvej en HLH-diagnose. Lamotrigin skal straks seponeres, hvis der ikke kan etableres en alternativ ætiologi.**

- Punkt 4.6 Graviditet og amning (sletning, tilføjelse)

Følgende afsnit skal rettes:

### Amning

Det er rapporteret, at lamotrigin udskilles i human mælk i meget varierende koncentrationer, resulterende i en total mængde af lamotrigin hos den nyfødte på op til ca. 50 % af den totale mængde lamotrigin hos moderen. Serumkoncentrationen af lamotrigin kan derfor hos nogle ammede spædbørn nå op på niveauer, ved hvilke der kan forekomme farmakologiske effekter. ~~I en mindre gruppe af eksponerede nyfødte blev ingen bivirkninger observeret.~~

De potentielle fordele ved amning skal opvejes mod den potentielle risiko for bivirkninger hos spædbarnet. Hvis en kvinde beslutter sig for at amme, mens hun behandles med lamotrigin, skal spædbarnet monitoreres for bivirkninger **såsom sedation, udslæt og ringe vægtøgning.**

- Punkt 4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal tilføjes under systemorganklassen (SOK) Blod og lymfesystem med hyppigheden "meget sjælden":

### Bivirkningstabel

#### SOK Blod og lymfesystem

Meget sjælden: Hæmfagocytisk lymfocytose (HLH)

SOK Immunsystemet

Ikke kendt: Hypogammaglobulinæmi

### Indlægsseddel

- Punkt 2: Det skal du vide, før du begynder at tage <HANDELSNAVN>

Følgende skal medtages:

### Advarsler og forsigtighedsregler

*Brugada syndrom*

**Brugada syndrom er en genetisk sygdom, der resulterer i unormal elektrisk aktivitet i hjertet. Uregelmæssigheder, der ses på elektrokardiogram (EKG), og som kan medføre arytmi (unormal hjerterytme), kan udløses af lamotrigin. Tal med din læge, hvis du har denne tilstand.**

*Hæmfagocytisk lymfocytose (HLH)*

**Der er rapporter om en sjælden, men meget alvorlig immunsystemreaktion hos patienter, der tager lamotrigin. Kontakt straks lægen eller apotekspersonalet, hvis du oplever et af følgende symptomer, mens du tager lamotrigin: feber, udslæt, neurologiske symptomer (fx rystelser, forvirring, unormal hjernefunktion).**

*Graviditet og amning*

**Spørg lægen eller apotekspersonalet til råds før du tager dette lægemiddel, hvis du ammer eller planlægger at amme. Det aktive stof i <<lægemidlets navn>> udskilles i modermælken og kan påvirke dit barn. Lægen vil orientere dig om risici og fordele ved at amme, mens du tager Lamictal, og undersøge dit barn fra tid til anden for hvorvidt dødsighed, udslæt eller ringe vægtøgning opstår, hvis du vælger at amme. Informer din læge, hvis du observerer nogen af disse symptomer hos din baby.**

- Punkt 4: Bivirkninger

Følgende bivirkninger skal medtages:

**Hæmfagocytisk lymfocytose (HLH) (se punkt 2 Det skal du vide, før du begynder at tage <HANDELSNAVN>).**

**Lavere immunitet på grund af lavere niveauer af antistoffer kaldet immunoglobuliner i blodet. Immunoglobuliner hjælper med at beskytte mod infektion.**

### **Bilag III**

#### **Tidsplan for implementering af denne indstilling**

## Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde juli 2018
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de relevante nationale myndigheder:	08/09/2018
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	07/11/2018