

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Lamotrigin wurden folgende wissenschaftliche Schlussfolgerungen gezogen:

Der marktführende Zulassungsinhaber wurde, nach einer von der FDA publizierten Sicherheitswarnung, aufgefordert, kumulative Berichte über eine seltene aber sehr schwerwiegende, durch Lamictal verursachte Reaktion des Immunsystems, die hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH), zur Verfügung zu stellen. Nach Bewertung der Antworten wurde entschieden, dass das Signal HLH in die Abschnitte 4.4 und 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aufgenommen werden soll und die Packungsbeilage entsprechend zu aktualisieren ist.

In Folge eines laufenden Signals von Brugada-Syndrom und eines, durch den marktführenden Zulassungsinhaber bereitgestellten, kumulativen Reviews der Fälle von Brugada-Syndrom, wurde gezeigt, dass sich die Symptome des Brugada-Syndroms manifestieren können, wenn Patienten mit Lamotrigin exponiert sind. Der PRAC war daher der Ansicht, dass die Anwendung von Lamotrigin bei Patienten mit Brugada-Syndrom möglichst vermieden werden sollte und, dass die Produktinformation durch Aufnahme eines Warnhinweises in Abschnitt 4.4 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und entsprechenden Anpassungen in der Packungsbeilage aktualisiert werden soll.

Ein Signal von Hypogammaglobulinämie wurde ebenfalls durch einige Mitgliedsstaaten erfasst. Basierend auf den verfügbaren Daten, wird die Ansicht vertreten, dass hinreichende Beweise dafür bestehen, dass ein Kausalzusammenhang zwischen Hypogammaglobulinämie und der Behandlung mit Lamotrigin möglich ist und, dass Hypogammaglobulinämie in Abschnitt 4.8 der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und in die Packungsbeilage aufgenommen werden soll.

Basierend auf neuen Literaturdaten äußerte sich ein Mitgliedsstaat zu dem Risiko einer Exposition während des Stillens, da in einer Veröffentlichung aus dem Berichtszeitraum des PSURs über Nebenwirkungen bei gestillten Kindern berichtet wurde. Nach Bewertung der Literaturdaten wurde beschlossen, dass die Texte in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels und der Packungsbeilage aktualisiert werden sollen, um das Risiko einer Exposition während des Stillens aufzunehmen.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Lamotrigin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lamotrigin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Lamotrigin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Die folgenden Warnhinweise bezüglich Brugada-Syndrom und hämophagozytischer Lymphohistiozytose (HLH) sollen wie folgt aufgenommen werden:

Brugada-EKG

Arrhythmogene ST-T Anomalien und typische Brugada-EKG-Muster wurden bei Patienten, welche mit Lamotrigin behandelt wurden, berichtet. Die Anwendung von Lamotrigin sollte bei Patienten mit Brugada-Syndrom sorgfältig abgewogen werden.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

HLH wurde bei Patienten, die Lamotrigin einnehmen, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). HLH ist charakterisiert durch Anzeichen und Symptome wie Fieber, Hautausschlag, neurologische Symptome, Hepatosplenomegalie, Lymphadenopathie, Zytopenien, hohe Serum-Ferritin-Werte, Hypertriglyceridämie sowie Anomalitäten der Leberfunktion und der Blutgerinnung. Die Symptome treten normalerweise innerhalb der ersten 4 Wochen nach Behandlungsbeginn auf. HLH kann lebensbedrohlich sein.

Patienten sollten über die Symptome in Zusammenhang mit HLH informiert und darauf hingewiesen werden sofort medizinische Hilfe aufzusuchen, wenn sie diese Symptome während der Therapie mit Lamotrigin bemerken.

Untersuchen Sie Patienten, welche diese Anzeichen und Symptome entwickeln, sofort und ziehen Sie eine HLH Diagnose in Betracht. Lamotrigin muss sofort abgesetzt werden, sofern keine andere Ursache festgestellt werden kann.

- Abschnitt 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit (Löschung, Ergänzung)

Der folgende Abschnitt soll angepasst werden:

Stillzeit

Es wurde berichtet, dass Lamotrigin in sehr unterschiedlichen Konzentrationen in die Muttermilch übergeht, was zu Gesamtsiegeln von Lamotrigin bei Kleinkindern führt, die bei bis zu 50 % des Spiegels der Mutter liegen. Daher können die Serumkonzentrationen von Lamotrigin bei einigen gestillten Säuglingen Werte erreichen, bei denen pharmakologische Wirkungen auftreten. ~~In einer begrenzten Gruppe von wurden keine Nebenwirkungen beobachtet.~~

Der potenzielle Nutzen des Stillens sollte gegen das potenzielle Risiko von Nebenwirkungen beim Säugling abgewogen werden. Sollte sich eine Frau während der Therapie mit Lamotrigin für das Stillen entscheiden, muss der Säugling auf mögliche Nebenwirkungen **wie Sedierung, Hautausschlag und schlechte Gewichtszunahme** überwacht werden.

- Abschnitt 4.8 Nebenwirkungen

Die folgende(n) Nebenwirkung(en) soll(en) unter der SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit der Häufigkeit „sehr selten“ aufgenommen werden:

Tabelle der Nebenwirkungen

SOC Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

SOC Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Hypogammaglobulinämie

Packungsbeilage

Abschnitt 2: Was sollten Sie vor der Einnahme von Lamotrigin beachten?

Folgendes sollte aufgenommen werden:

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Brugada-Syndrom

Das Brugada-Syndrom ist eine genetische Erkrankung, welche eine abnormale elektrische Aktivität im Herzen zur Folge hat. Lamotrigin kann EKG-Anomalien, welche zu Arrhythmien (unregelmäßiger Herzrhythmus) führen können, auslösen. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie diese Erkrankung haben.

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH)

Es gab Berichte über eine seltene aber sehr schwerwiegende Reaktion des Immunsystems bei Patienten, die Lamotrigin einnehmen. Kontaktieren Sie sofort Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie während der Einnahme von Lamotrigin eines der folgenden Symptome bemerken: Fieber, Hautausschlag, neurologische Symptome (z.B. Zittern oder Tremor, Verwirrungszustand, Störungen der Gehirnfunktion).

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie stillen oder planen zu stillen, fragen Sie vor Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Der Wirkstoff von <<Bezeichnung des Arzneimittels>> geht in die Muttermilch über und kann Ihrem Kind schaden. Ihr Arzt wird den Nutzen und das Risiko des Stillens während Sie Lamotrigin einnehmen erörtern und Ihr Kind, falls Sie sich für das Stillen entscheiden, von Zeit zu Zeit hinsichtlich des Auftretens von Abgeschlagenheit, Hautausschlag oder schlechter Gewichtszunahme untersuchen. Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie eines dieser Symptome bei Ihrem Kind bemerken.

- Abschnitt 4: Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Die folgenden Nebenwirkungen sollen aufgenommen werden:

Hämophagozytische Lymphohistiozytose (HLH) (siehe Abschnitt 2 Was sollten Sie vor der Einnahme von Lamotrigin beachten?)

Verminderte Immunität durch geringere Mengen an Antikörpern, so genannten Immunglobulinen, im Blut, die bei der Abwehr von Infektionen unterstützen.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2018
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	08. 09. 2018
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	07. 11. 2018