

Bijlage I

Wetenschappelijke conclusies en redenen voor de wijziging van de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor lamotrigine, heeft de CMD(h) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

De marktleidende handelsvergunninghouder is gevraagd cumulatieve beoordelingen te geven van een zeldzame, maar zeer ernstige immuunsysteemreactie, hemofagocytair lymfohistiocytose (HLH), veroorzaakt door Lamictal, na een veiligheidswaarschuwing die door de FDA is gepubliceerd. Na evaluatie van de responsen werd geconcludeerd dat het signaal van HLH in rubrieken 4.4 en 4.8 van de Samenvatting van de Productkenmerken (SmPC) moet worden opgenomen en dat de patiëntenbijsluiter (PIL) hierop eveneens moet worden aangepast.

Na een voortdurend signaal van Brugada-syndroom en een cumulatieve beoordeling van de gevallen van Brugada-syndroom die door de marktleidende handelsvergunninghouder is verstrekt, werd duidelijk dat de symptomen van Brugada-syndroom zich kunnen manifesteren wanneer patiënten worden blootgesteld aan lamotrigine. Daarom is het PRAC van mening dat het gebruik van lamotrigine bij patiënten met Brugada-syndroom bij voorkeur moet worden vermeden, en dat de SmPC en de PIL moeten worden aangepast met een waarschuwing in rubriek 4.4 van de SmPC, met overeenkomstige wijzigingen in de PIL.

Een signaal voor hypogammaglobulinemie werd eveneens door een aantal lidstaten geïdentificeerd. Gebaseerd op de beschikbare gegevens werd aangenomen dat er redelijk bewijs is dat causaliteit tussen hypogammaglobulinemie en een behandeling met lamotrigine mogelijk is, en dat hypogammaglobulinemie in rubriek 4.8 van de SmPC en in de PIL moet worden opgenomen.

Gebaseerd op nieuwe gegevens uit de literatuur heeft een van de lidstaten het risico in geval van blootstelling tijdens de borstvoedingsperiode becommentarieerd. Hierbij werden bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding kregen gemeld in een publicatie in de periode die door de PSUR wordt afgedekt. Na evaluatie van de gegevens uit de literatuur werd geconcludeerd dat de bewoordingen in de SmPC en de PIL moeten worden aangepast om het risico op blootstelling tijdens borstvoeding op te nemen.

De CMD(h) stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor lamotrigine is de CMD(h) van mening dat de baten-risicoverhouding van de geneesmiddelen die lamotrigine bevatten ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

De CMD(h) is van mening dat de vergunning(en) voor het in de handel brengen van producten die binnen het toepassingsgebied van deze enkelvoudige PSUR-beoordeling vallen, dient (dienen) te worden gewijzigd. Voor zover bijkomende geneesmiddelen die lamotrigine bevatten op dit moment in de EU zijn goedgekeurd of aan toekomstige goedkeuringsprocedures in de EU onderhevig zijn, adviseert de CMD(h) dat de betrokken lidstaten en de aanvragers/handelsvergunninghouders rekening houden met dit standpunt van de CMD(h).

Bijlage II

Wijzigingen in de productinformatie van het (de) nationaal geregistreerde geneesmiddel(en)

Wijzigingen die opgenomen dienen te worden in de relevante rubrieken van de productinformatie (nieuwe tekst onderstreept en vetgedrukt, verwijderde tekst ~~doorgehaald~~)

Samenvatting van de Productkenmerken

- Rubriek 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

De volgende bijwerkingen voor Brugada-syndroom en hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH) moet als volgt worden toegevoegd:

Brugada ECG

Aritmogene ST-T afwijking en typisch Brugada-ECG-patroon zijn gemeld bij patiënten die met lamotrigine zijn behandeld. Het gebruik van lamotrigine moet zorgvuldig worden overwogen bij patiënten die lijden aan het Brugada-syndroom.

Hemofagocyttaire lymfohistiocytose (HLH)

HLH is gemeld bij patiënten die lamotrigine gebruiken (zie rubriek 4.8). HLH wordt gekarakteriseerd door tekenen en symptomen zoals koorts, uitslag, neurologische symptomen, hepatosplenomegalie, lymfadenopathie, cytopeniën, hoge serum-ferritine, hypertriglyceridemie en afwijkingen in de leverfunctie en coagulatie. Symptomen treden over het algemeen op binnen 4 weken na het starten met de behandeling; HLH kan levensbedreigend zijn.

Patiënten moeten worden geïnformeerd over de symptomen die behoren bij HLH en hen moet worden geadviseerd om direct medische hulp te zoeken als zij deze symptomen ervaren tijdens de behandeling met lamotrigine.

Evalueer patiënten die dergelijke tekenen en symptomen ontwikkelen direct en overweeg de diagnose HLH. De behandeling met lamotrigine moet onmiddellijk worden gestaakt, tenzij een alternatieve etiologie kan worden vastgesteld.

- Rubriek 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding (doorhaling, toevoeging)

De volgende rubriek moet worden aangepast:

Borstvoeding

Er zijn meldingen waarbij lamotrigine in zeer uiteenlopende concentraties in de moedermelk terecht is gekomen. Deze resulteerden bij zuigelingen in lamotrigineconcentraties van maximaal ongeveer 50% van de concentraties van de moeder. Vandaar dat bij sommige zuigelingen die borstvoeding krijgen, de serumconcentraties van lamotrigine het niveau kunnen bereiken, waarop farmacologische effecten kunnen optreden. ~~Bij een beperkte groep blootgestelde zuigelingen werden geen bijwerkingen waargenomen.~~

De mogelijke voordelen van borstvoeding moeten worden afgewogen tegen de potentiële risico's van bijwerkingen die bij de zuigeling kunnen optreden. Indien een vrouw besluit borstvoeding te geven terwijl zij lamotrigine gebruikt, dan moet de zuigeling worden gecontroleerd op bijwerkingen, **zoals sedatie, uitslag en niet voldoende gewichtstoename.**

- Rubriek 4.8 Bijwerkingen

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd onder de systeem/orgaanklasse Bloed- en lymfestelselaandoeningen met een frequentie 'zeer zelden':

Bijwerkingentabel

Systeem/orgaanklasse Bloed- en lymfestelselaandoeningen

Zeer zelden: hemofagocyttaire lymfhistiocytose (HLH)

Systeem/orgaanklasse Immuunsysteemaandoeningen

Onbekend: hypogammaglobulinemie

Bijsluiter

Rubriek 2: Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

De volgende tekst moet worden toegevoegd:

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Brugada-syndroom

Brugada-syndroom is een genetische ziekte die afwijkende elektrische activiteit in het hart veroorzaakt. Door het gebruik van lamotrigine kunnen ECG-afwijkingen worden veroorzaakt, die kunnen leiden tot een afwijkend hartritme (aritmieën). Neem contact op met uw arts als u deze aandoening heeft.

Hemofagocyttaire lymfhistiocytose (HLH)

Er zijn meldingen van een zeldzame, maar zeer ernstige immuunsysteemreactie bij patiënten die lamotrigine gebruiken. Neem direct contact op met uw arts of apotheker als u een van de volgende symptomen ervaart tijdens het gebruik van lamotrigine: koorts, uitslag, neurologische symptomen (bijvoorbeeld schudden of onvrijwillig beven (tremor), verwarde toestand, stoornissen in de hersenfunctie).

Zwangerschap en borstvoeding

Geeft u borstvoeding of bent u van plan borstvoeding te gaan geven? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het actieve bestanddeel van <<naam product>> wordt uitgescheiden in de moedermelk en kan van invloed zijn op uw baby. Uw arts zal de risico's en voordelen van borstvoeding, terwijl u lamotrigine gebruikt, met u bespreken. Als u besluit borstvoeding te geven, dan zal uw arts regelmatig controleren of uw baby zich suf voelt, uitslag heeft of dat er niet voldoende gewichtstoename is. Neem contact op met uw arts als u een van deze symptomen waarneemt bij uw baby.

- Rubriek 4: Mogelijke bijwerkingen

De volgende bijwerking(en) moeten worden toegevoegd:

Hemofagocytair lymfhistiocytose (HLH) (zie rubriek 2 ‘Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?’).

Een lagere immuniteit vanwege lagere concentraties antilichamen genaamd immunoglobulinen in het bloed die u helpen beschermen tegen infecties.

Bijlage III

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Tijdschema voor de tenuitvoerlegging van deze aanbeveling

Vaststelling van de CMD(h)-aanbeveling:	juli 2018, vergadering van de CMD(h)
Overdracht van de vertalingen van de bijlagen bij de aanbeveling aan de nationale bevoegde instanties:	8 september 2018
Tenuitvoerlegging van de aanbeveling door de lidstaten (indiening van de wijziging door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen):	7 november 2018