

## **Vedlegg I**

**Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(n)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

På bakgrunn av PRACs evalueringsrapport av PSUR(s) for lamotrigin, er de vitenskapelige konklusjoner som følger:

MT-innehaver av markedsledende produkt ble bedt om å gi kumulative vurderinger på en sjelden men svært alvorlig immunreaksjon, hemofagocytisk lymfocytose (HLH), forårsaket av Lamictal, etter en sikkerhetsvarsel publisert av FDA. Etter en gjennomgang, har det blitt konkludert at informasjon om HLH bør inkluderes i punkt 4.4 og 4.8 i preparatomtalen (SPC), og at pakningsvedlegget bør oppdateres i samsvar med dette.

Som følge av et oppdaget signal om Brugada syndrom og en kumulativ gjennomgang av tilfeller av Brugada syndrom levert av MT-innehaver av markedsleder, ble det vist at symptomene på Brugada syndrom kan manifesteres når pasienter blir eksponert for lamotrigin. PRAC var derfor av den oppfatning at bruk av lamotrigin hos pasienter med Brugada syndrom fortrinnsvis bør unngås, og at SPC og PV bør oppdateres med en advarsel i punkt 4.4 i SPC og tilsvarende endringer i PV.

Et signal om hypogammaglobulinemi ble også identifisert av enkelte medlemsland. Basert på tilgjengelige data ble det vurdert at det finnes rimelige evidens for at en årsakssammenheng mellom hypogammaglobulinemi og lamotriginbehandling er mulig, og at hypogammaglobulinemi bør inkluderes i punkt 4.8 av SPC og PV.

Basert på ny litteratur kommenterte et av medlemslandene på risikoen for eksponering under amming, ettersom bivirkninger hos diende barn ble rapportert i en publisering i løpet av PSUR-perioden. Etter en gjennomgang av litteraturen ble det konkludert med at ordlyden i SPC og PV bør oppdateres, slik at den inkluderer risikoen for eksponering under amming.

CMDh er enige i PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelse(e)**

På grunnlag av de vitenskapelige konklusjonene for lamotrigin er CMDh av den oppfatning at nytte-risiko-balansen for legemidlet (legemidlene) som inneholder lamotrigin er uendret forutsatt at de foreslåtte endringene i produktinformasjonen utføres.

CMDh har tatt en avgjørelse om at markedsføringstillatelse(e) av produktene som omtales i denne PSUR-vurderingen skal endres. I den grad det finnes ytterligere legemidler som inneholder lamotrigin, som på dette tidspunkt har markedsføringstillatelse i EU, eller som planlegger å søke om markedsføringstillatelse i EU, anbefaler CMDh at de berørte medlemslandene og søker/innehavere av markedsføringstillatelse tar hensyn til dette CMDh-vedtak.

## **Vedlegg II**

**Endringer i produktinformasjonen for nasjonalt godkjent(e) legemiddel (legemidler)**

**Endringer som skal tas inn i de aktuelle avsnittene i produktinformasjonen** (ny tekst er **understreket og i fet skrift**, slettet tekst ~~gjennomstreket~~)

## Preparatomtale

- Punkt 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Følgende advarsel for Brugada syndrom og Hemofagocytisk lymfocytose (HLH) bør tilføyes:

### Brugada-type EKG

**Årytmogen ST-T abnormalitet og typisk Brugada EKG-mønster har blitt rapportert hos pasienter behandlet med lamotrigin. Bruken av lamotrigin bør vurderes nøye hos pasienter med Brugada syndrom.**

### Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

**HLH har blitt rapportert hos pasienter som tar lamotrigin (se pkt 4.8). HLH karakteriseres ved tegn og symptomer som feber, utslett, nevrologiske symptomer, hepatosplenomegali, lymfadenopati, cytopeni, høy serum ferritin, hypertriglyseridemi og unormal leverfunksjon og koagulering. Symptomer oppstår generelt innen 4 uker etter oppstart av behandling. HLH kan være livstruende.**

**Pasienter bør informeres om symptomer som er assosiert med HLH, og bør rådes til å oppsøke lege øyeblikkelig dersom de opplever disse symptomene under lamotriginbehandling.**

**Evaluer øyeblikkelig pasienter som utvikler disse tegnene og symptomene, og vurder diagnosen HLH. Behandlingen med lamotrigin skal omgående avbrytes så fremt ikke en annen etiologi kan fastslås.**

- Avsnitt 4.6 Fertilitet, graviditet og amming (sletting, tilføyning)

Følgende punkt bør endres:

#### Amming

Det er rapportert at lamotrigin passerer over i morsmelk i høyst varierende konsentrasjoner, og det er observert lamotriginnivåer hos nyfødte på opptil 50 % av morens nivå. Hos noen nyfødte som ble ammet kan derfor serumkonsentrasjon av lamotrigin komme opp på et nivå hvor farmakologiske effekter kan forekomme. ~~Blant en begrenset gruppe av eksponerte nyfødte ble det ikke observert bivirkninger.~~

Potensiell nytte av amming bør vurderes mot mulig risiko for bivirkninger hos det nyfødte barnet. Det nyfødte barnet bør monitoreres for bivirkninger, **som sedasjon, utslett og dårlig vektøkning**, dersom moren bestemmer seg for å amme samtidig med lamotriginbehandling.

- Punkt 4.8 Bivirkninger

Følgende bivirkning(er) bør tilføyes under Organklassesystemer, Sykdommer i blod og lymfatiske organer, med frekvensen «Svært sjeldne»:

#### Bivirkningstabell

Organklassesystemer, Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Svært sjeldne: Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)

Organklassesystemer, Forstyrrelser i immunsystemet

Ukjent: Hypogammaglobulinemi

#### **Pakningsvedlegg**

Punkt 2: Hva du må ta hensyn til før du bruker Lamictal

Følgende bør inkluderes:

#### **Advarsler og forsiktighetsregler**

*Brugada syndrom*

**Brugada syndrom er en genetisk sykdom som resulterer i unormal elektrisk aktivitet i hjertet. Unormal EKG som kan føre til arytmi (unormal hjerterytme) kan utløses av lamotrigin. Snakk med legen din hvis du har denne tilstanden.**

*Hemofagocytisk lymfocytose (HLH)*

**Det har blitt rapportert om en sjelden, men svært alvorlig immunreaksjon hos pasienter som tar lamotrigin. Kontakt legen din eller apotek øyeblikkelig hvis du opplever noen av følgende symptomer når du tar lamotrigin: feber, utslett, neurologiske symptomer (f.eks skjelving eller ufrivillige muskeltrekninger (tremor), forvirring, forstyrrelser i hjernefunksjonen).**

*Graviditet og amming*

**Spør legen din eller apotek om råd før du tar dette legemidlet hvis du ammer eller planlegger å amme. Virkestoffet i <<legemidlets navn>> går over i morsmelk og kan påvirke babyen din. Legen din vil diskutere risiko og fordeler ved amming når du tar lamotrigin med deg. Hvis du velger å amme, vil legen i blant undersøke om babyen din er rammet av døsighet, utslett eller dårlig vektøkning. Informer legen din hvis du observerer noen av disse symptomene hos babyen din.**

- Punkt 4: Mulige bivirkninger

Følgende mulige bivirkninger bør inkluderes:

**Hemofagocytisk lymfocytose (HLH) (se pkt 2 «Hva du må ta hensyn til før du bruker Lamictal <legemidlets navn>»).**

**Lavere beskyttelse (immunitet) på grunn av lavere nivåer av antistoffer som kalles immunoglobuliner i blodet som bidrar til å beskytte mot infeksjon.**

### **Vedlegg III**

#### **Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket**

### Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Godkjenning av CMDh-vedtak:	Juli 2018 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til dette vedtaket oversendes til nasjonale myndigheter:	8. september 2018
Medlemsstatene implementerer dette vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	7. november 2018