

Bilaga I

Vetenskapliga slutsatser och skäl till ändring av villkoren för godkännande för försäljning

Vetenskapliga slutsatser

Med hänsyn till utredningsrapporten från kommittén för säkerhetsövervakning och riskbedömning av läkemedel (PRAC) gällande den periodiska säkerhetsuppdateringen (de periodiska säkerhetsuppdateringarna) (PSUR) för lamotrigin dras följande vetenskapliga slutsatser:

Efter en säkerhetsvarning publicerad av FDA ombads marknadsledande MAH att tillhandahålla kumulativa granskningar av en sällsynt men mycket allvarlig reaktion i immunsystemet orsakad av Lamictal, hemofagocyterande lymfocytos (HLH). Efter bedömningen av utfallet konkluderades att HLH-signalen ska inkluderas i avsnitt 4.4 och 4.8 i produktresumén och att bipacksedeln ska uppdateras i enlighet.

Till följd av en pågående utredning av signal om Brugadas syndrom och en kumulativ granskning från marknadsledande MAH av fall av Brugadas syndrom, visade det sig att symptom på Brugadas syndrom kan framträda när patienter exponeras för lamotrigin. PRAC ansåg därför att användning av lamotrigin hos patienter med Brugadas syndrom helst ska undvikas och att produktresumén ska uppdateras med en varning i avsnitt 4.4 samt motsvarande ändringar göras i bipacksedeln.

En signal om hypogammaglobulinemi identifierades också av ett par medlemsländer. Baserat på tillgängliga data ansåg PRAC att det finns rimliga evidens för ett orsaksamband mellan hypogammaglobulinemi och lamotriginbehandling och att hypogammaglobulinemi ska inkluderas i avsnitt 4.8 i produktresumén samt i bipacksedeln.

Med utgångspunkt från nya litteraturdata kommenterade en av medlemsländerna på risken med exponering under amning, där biverkningar hos ammande barn rapporterats i en publikation under PSUR-perioden. Efter bedömning av litteraturdata drogs slutsatsen att formuleringen i produktresumén och bipacksedeln ska uppdateras så att den inkluderar risken vid exponering under amning.

CMD(h) instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

Skäl att ändra villkoren för godkännande för försäljning

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för lamotrigin anser CMD(h) att nytta-riskförhållandet för läkemedlet (läkemedlen) som innehåller lamotrigin är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CMD(h) anser att godkännandena för försäljning av produkter som omfattas av denna PSUR-bedömning ska ändras. I den mån ytterligare läkemedel som innehåller lamotrigin för närvarande är godkända i EU eller genomgår framtida godkännandeförfaranden i EU, rekommenderar CMD(h) att berörd medlemsstat och sökanden/ Innehavare av godkännande för försäljning tar hänsyn till denna ståndpunkt.

Bilaga II

Ändringar i produktinformationen till det nationellt godkända läkemedlet (de nationellt godkända läkemedlen)

Ändringar som ska inkluderas i berörda avsnitt i **produktinformationen** (ny text understruken och i fetstil, borttagen text genomstruken)

Produktresumé

- Avsnitt 4.4 Varningar och försiktighet

Följande varningar för Brugadas syndrom och hemofagocyterande syndrom (HLH) ska läggas till:

EKG av Brugadatyp

Arytmogen ST-T-avvikelse och typiskt Brugadamönster på EKG har rapporterats för patienter som behandlas med lamotrigin. Användning av lamotrigin måste noga övervägas för patienter med Brugadas syndrom.

Hemofagocyterande lymfocytos, HLH (hemofagocyterande syndrom)

HLH har rapporterats hos patienter som tar lamotrigin (se avsnitt 4.8). HLH karakteriseras av tecken och symptom såsom feber, utslag, neurologiska symptom, hepatosplenomegali, lymfadenopati, cytopenier, högt s-ferritinvärde, hypertriglyceridemi och avvikelser i leverfunktion och koagulation. Symptomen uppträder generellt inom 4 veckor efter behandlingsstart. HLH kan vara livshotande.

Patienter ska informeras om symptom som förknippas med HLH och ska uppmanas att omedelbart kontakta läkare om de får sådana symptom under behandling med lamotrigin.

Utvärdera omedelbart patienter som utvecklar dessa tecken och symptom och överväg HLH-diagnos. Lamotrigin ska sättas ut omedelbart om inte en alternativ etiologi kan fastställas.

- Avsnitt 4.6 Gravitet och amning (borttag, tillägg)

Följande stycke ska ändras:

Amning

Lamotrigin har rapporterats passera över i modersmjölk i mycket varierande koncentrationer, vilket resulterar i totala lamotriginnivåer hos spädbarn upp till ungefär 50 % av mammans. Således kan serumkoncentrationerna hos vissa ammande spädbarn nå nivåer där farmakologiska effekter kan uppstå. ~~Inga biverkningar observerades i en begränsad grupp av exponerade spädbarn.~~

De potentiella fördelarna av amning ska vägas mot den eventuella risken för biverkningar hos barnet. Om en kvinna bestämmer sig för att amma samtidigt som hon behandlas med lamotrigin ska barnet kontrolleras med avseende på biverkningar såsom dåsighet, utslag och dålig viktökning.

- Avsnitt 4.8 Biverkningar

Följande biverkning ska läggas till under Blodet och lymfsystemet med frekvensen ”mycket sällsynt”:

Biverkningstabell

Blodet och lymfsystemet

Mycket sällsynt: Hemofagocyterande syndrom (HLH)

Immunsystemet

Ingen känd frekvens: **Hypogammaglobulinemi**

Bipacksedel

Avsnitt 2: Vad du behöver veta innan du tar lamotrigin

Följande ska läggas till:

Varningar och försiktighet

Brugadas syndrom

Brugadas syndrom är en genetisk sjukdom som leder till onormal elektrisk aktivitet i hjärtat. EKG-avvikelser som kan leda till arytmier (onormal hjärtrytm) kan utlösas av lamotrigin. Tala med din läkare om du har denna sjukdom.

Hemofagocyterande syndrom (HLH)

Rapporter har inkommit om en sällsynt men mycket allvarlig reaktion i immunsystemet hos patienter som tar lamotrigin. Kontakta omedelbart läkare eller apotekspersonal om du får något av följande symptom: feber, utslag, neurologiska symptom (t.ex. skakningar eller tremor, förvirrat tillstånd, störningar i hjärnans funktion).

Graviditet och amning

Om du ammar eller planerar att amma, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Den aktiva substansen i <<läkemedlets namn>> utsöndras i bröstmjolk och kan påverka barnet. Din läkare kommer att diskutera risker och fördelar med amning under behandling med lamotrigin. Om du väljer att amma kommer läkaren att kontrollera barnet då och då för att se om barnet uppvisar dåsighet, utslag eller dålig viktuppgång. Informera läkaren om du upptäcker något av dessa symptom hos ditt barn.

- Avsnitt 4: Eventuella biverkningar

Följande biverkningar ska inkluderas:

Hemofagocyterande syndrom (HLH) (se avsnitt 2 Vad du behöver veta innan du tar lamotrigin).

Sämre immunförsvar till följd av lägre nivåer av immunoglobuliner, en sorts blodkroppar som hjälper till att skydda mot infektioner.

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	juli 2018 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	08 september 2018
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	07 november 2018