

Vedlegg I

Vitenskapelige konklusjoner og grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for lamotrigin er de vitenskapelige konklusjonene som følger:

HLA*B-15:02 allel som en prediktor av SJS/TEN hos pasienter med asiatisk opphav behandlet med lamotrigin

Sammenlignet med tidligere publiserte metaanalyser (Zeng et al. (2015), Li et al. (2014) og Cheung et al. (2013)), inkluderte metaanalysen til Deng et al. (2018) fire nye kaskontrollerte studier i den asiatiske populasjonen som resulterte i et større samlet prøveutvalg og viste at HLA-B*1502 ble påvist hos 15 av 54 (28 %) LTG-induserte SJS/TEN-tilfeller, og hos 41 av 313 (13 %) lamotrigin-tolerante kontroller. Metaanalysen resulterte i en OR på 2,53 (1,25-5,13) i den asiatiske populasjonen. Siden HLA-B*1502 testing er anbefalt hos den asiatiske populasjonen før initiering av det antiepileptiske legemiddelet karbamazepin i følge dets preparatomtale, er informasjon om den observerte assosiasjonen mellom denne allelen og lamotriginindusert SJS/TEN ansett som informativ for forskrivere som vurderer lamotrigin som en alternativ behandling til karbamazepin. Preparatomtalen av lamotrigin bør oppdateres med informasjon om den økte risikoen for SJS/TEN hos pasienter av asiatisk opphav med HLA-B*1502.

Tics (motoriske og vokale tics)

Tics er kjent for lamotrigin (oppført bivirkning), men kan spesifiseres ytterligere. Ni tilfeller inkluderte seks veldokumenterte kasusrapporter av tics inkludert motoriske og vokale tics med lamotrigin (Angus leppan (2019)), og tre tilfeller av henholdsvis Lombroso (1999), Seemuller (2006) og Alkin (2007). Ingen klar virkningsmekanisme kunne gis selv om flere virkningsmekanismer har vært foreslått i litteratur, inkludert dopaminregulering, serotoninregulering eller eksitatorisk aminosyreregulering (EAA-er).

Tatt i betraktning tilgjengelig bevis fra tilfeller som rapporterer positiv re-challenge og positiv de-challenge og dose-/responsforholdet, kan en årsakssammenheng mellom lamotrigin og tics, inkludert motoriske og vokale tics, konkluderes. Ettersom tics generelt er inkludert i SPC pkt. 4.8, men i pakningsvedlegget kun er spesifisert som motoriske tics, bør innehavere av markedsføringstillatelser av alle legemidler inneholdende lamotrigin oppdatere produktinformasjon med ytterligere karakterisering av denne bivirkningen for å reflektere at tics kan omfatte motoriske og/eller vokale tics.

Intravenøs lipidterapi (IVL) i behandling av kardiotoksisitet med lamotriginoverdose

Publiserte kasusrapporter av Castanares et al. (2012), Chavez et al. (2015) og Sirianni et al. (2008) rapporterer en positiv effekt av intravenøs lipidterapi (IVL) på QRS-utvidelse hos pasienter som ikke responderer tilstrekkelig på natriumbikarbonat. Denne positive effekten støttes videre av publiserte oversiktsartikler (Alyahya et al. (2018), Cave et al. (2009), Lee et al. (2023)) og nasjonale toksikologi/giftsentermonografier (Nederland, Belgia og USA), som antyder at IVL-terapi kan spille en rolle i behandlingen av kardiotoksisitet forårsaket av visse lipofile legemidler. Disse oversiktsartiklene og monografiene antyder at IVL-terapi ikke bør brukes som en førstelinjebehandling, men kan brukes hvis andre behandlinger mislykkes. Ytterligere støtte gis av tilgjengeligheten av flere virkningsmekanismer som kan forklare effekten av IVL ved overdosering av lamotrigin, hvorav lipid-sink-teorien anses som mest sannsynlig. Videre en ytterligere behandlingsstrategi i produktinformasjonen kan bidra til å forbedre resultatene av lamotrigin-overdoserelatert kardiotoksisitet. LMS anbefaler derfor en oppdatering av produktinformasjonen.

Pseudolymfom

Tatt i betraktning to publiserte kasusrapporter Reed et al. 2019 (sannsynlig) og Kazemi et al. 2022 (mulig), de tre spontanrapportene med årsakssammenheng vurdert som «mulig» og de kjente hudreaksjonene, overfølsomheten og det fototoksiske potensialet av lamotrigin som mulige mekanismer for denne hendelsen, er det tilstrekkelig bevis for å konkludere med en årsakssammenheng mellom kutan pseudolymfom og lamotrigin. LMS anbefaler derfor en oppdatering av produktinformasjonen.

CMDh støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for lamotrigin mener CMDh at nytte-/ risikoforholdet for legemidlet (legemidler) som inneholder lamotrigin er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CMDh er kommet frem til at markedsføringstillatelsen(e) for legemidler som omfattes av denne PSUR-en, skal endres. I den grad andre legemidler som inneholder lamotrigin er godkjent i EU/EØS, eller vil bli godkjent i fremtidige godkjenningprosedyrer i EU/EØS, anbefaler CMDh at berørte medlemsland og søker/innehavere av markedsføringstillatelser tar hensyn til CMDhs standpunkt.

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 er gjennomstreket)

Preparatomtale

- Pkt. 4.4

En advarsel bør endres som følger:

Hudutslett

[...]

Forsiktighet er også nødvendig ved behandling av pasienter med allergi eller utslett ved bruk av andre antiepileptika i anamnesen. Hyppigheten av ikke-alvorlig utslett etter lamotriginbehandling var omtrent tre ganger større hos disse pasientene enn hos de pasientene uten en slik anamnese.

HLA-B*1502 allel hos individer av asiatisk (primært han-kinesisk og thailandsk) opphav har vist seg å være assosiert med risikoen for å utvikle SJS/TEN når de behandles med lamotrigin. Hvis disse pasientene er kjent for å være positive for HLA-B*1502, bør bruk av lamotrigin vurderes nøye.

- Pkt. 4.8

Følgende bivirkning(er) bør endres under systemorganklasse Psykiatriske lidelser:

Tics (**motoriske og/eller foniske tics**)

Følgende bivirkning(er) bør endres under systemorganklasse Blod og lymfesystem lidelser med frekvens «ukjent»:

Pseudolymfom

- Pkt. 4.9

Anbefalingene for overdosebehandling bør endres som følger:

Behandling

Ved overdose bør pasientene legges inn på sykehus og få egnet behandling. Behandling med hensikt å redusere absorpsjon (medisinsk kull) bør utføres dersom påkrevd. Videre tiltak tas ut fra en klinisk vurdering, tatt i betraktning potensielle effekter på hjertets ledningssystem (se pkt. 4.4). **Bruk av intravenøs lipidterapi kan vurderes for behandling av kardiotoksisitet med utilstrekkelig respons til natriumbikarbonat.** Det er ingen erfaring med hemodialyse som behandling ved overdose. Hos seks frivillige med nyresvikt ble 20 % av lamotriginet fjernet fra kroppen i løpet av 4 timers hemodialyse (se pkt. 5.2)

Pakningsvedlegg

2. Hva du må vite før du bruker [legemidlets navn]

[...]

Viktig informasjon om potensielt livstruende reaksjoner

Et lite antall mennesker som bruker [legemidlets navn] kan få en allergisk reaksjon eller en potensielt livstruende hudreaksjon, som kan utvikles til mer alvorlige problemer dersom ubehandlet. Disse kan inkludere Stevens-Johnson syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og "Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms" (DRESS). Du må kjenne til hvilke symptomer du skal være oppmerksom på når du bruker [legemidlets navn]. **Denne risikoen kan være assosiert med en genvariant hos mennesker av asiatisk opphav (primært han-kinesisk og thailandsk). Dersom du har et slikt opphav og har tidligere vært testet for å bære denne genvarianten (HLA-B*1502), rådfør deg med legen din før du tar [legemidlets navn].**

4. Mulige bivirkninger

[...]

Svært sjeldne bivirkninger

Disse kan inntreffe hos **opptil 1 av 10 000** mennesker:

- ukontrollerte **gjentatte** kroppsbevegelser **og/eller lyder eller ord** ("tics"), ukontrollerte muskelspasmer som påvirker øyne, hode og torso (*choreoathetose*), eller andre uvanlige kroppsbevegelser som rykk, skjelving eller stivhet

Andre bivirkninger

- **røde knuter eller flekker på huden (pseudolymfom)**

Vedlegg III

Tidsplan for gjennomføring av dette vedtaket

Tidsplan for gjennomføring av vedtaket

Godkjennelse av CMDh-vedtak:	Juli 2023 CMDh-møte
Oversettelsene av vedleggene til vedtaket oversendes til nasjonalemyndigheter:	03/09/2023
Medlemsstatene implementerer vedtaket (MT-innehaver sender inn endringssøknad):	02/11/2023