

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:

HLA*B-15:02 allel som en prediktor för Stevens-Johnsons Syndrom (SJS)/toxisk epidermal nekrolys (TEN) hos patienter med asiatiskt ursprung behandlade med lamotrigin

Jämfört med tidigare publicerade metaanalyser (Zeng et al (2015), Li et al (2014) och Cheung et al (2013)), inkluderade metaanalysen av Deng et al (2018) fyra nya fall-kontrollstudier i asiatiska populationer som resulterade i större poolad provstorlek och visade att HLA-B*1502 detekterades hos 15 av 54 (28 %) lamotrigin-inducerade SJS/TEN-fall och i 41 av 313 (13 %) lamotrigintoleranta kontroller. Metaanalysen resulterade i en oddskvot (OR) på 2,53 (1,25 - 5,13) i asiatiska populationer. Eftersom testning för HLA-B*1502 rekommenderas i asiatiska populationer i produktresumén för ett annat antiepileptiskt läkemedel, karbamazepin, före behandlingsstart anses information om den observerade associationen av denna allel även med lamotrigin-inducerad SJS/TEN vara informativ för forskrivare som överväger lamotrigin som alternativ behandling till karbamazepin. Patientinformationen för lamotrigin ska uppdateras med information om den ökade risken för SJS/TEN hos patienter av asiatiskt ursprung med HLA-B*1502.

Tics (motoriska och vokala tics)

Tics är kända för lamotrigin (listad biverkning) men kan specificeras ytterligare. Nio fall inkluderade sex väldokumenterade fallrapporter av tics inklusive motoriska och vokala tics med lamotrigin (Angus leppan (2019)), och tre fall av Lombroso (1999), Seemuller (2006) respektive Alkin (2007). Ingen tydlig verkningsmekanism kunde fastställas även om flera verkningsmekanismer har föreslagits i litteraturen inklusive dopaminreglering, serotoninreglering eller reglering av excitatoriska aminosyror (EAAs).

Med tanke på tillgänglig evidens från fall med rapporterad positiv rechallenge och positiv dechallenge samt dos-responssambandet, kan ett orsakssamband mellan lamotrigin och tics, inklusive motoriska och vokala tics, konstateras. Eftersom tics i allmänhet ingår i produktresumén, avsnitt 4.8 men specificeras i bipacksedeln som endast motoriska tics, ska innehavare av godkännande för försäljning av alla produkter som innehåller lamotrigin uppdatera produktinformationen med ytterligare karaktärisering av denna biverkning och återspegla att tics kan inkludera motoriska och/eller vokala tics.

Intravenös lipidterapi (IVL) vid behandling av kardiotoxicitet med lamotrigin-överdosering

Publicerade fallrapporter av Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) och Sirianni et al (2008) rapporterar en positiv effekt av intravenös lipidterapi (IVL) på breddökat QRS hos patienter som inte svarar tillräckligt på natriumbikarbonat. Denna positiva effekt stöds ytterligare av publicerade översikter (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) och nationella monografier från toxikologiska centra/giftcentraler (Nederländerna, Belgien och USA) som tyder på att intravenös lipidterapi (IVL) kan ha en roll vid behandling av kardiotoxicitet orsakad av vissa lipofila läkemedel. Dessa översikter och monografier antyder att intravenös lipidterapi (IVL) inte ska användas som förstahandsbehandling, utan kan användas om andra behandlingar misslyckas. Ytterligare stöd ges genom att det finns flera verkningsmekanismer som kan förklara effektiviteten av intravenös lipidterapi (IVL) vid överdosering med lamotrigin, varav "lipid sink"-teorin anses vara mest rimlig. Ytterligare en annan behandlingsstrategi i produktinformationen kan bidra till att förbättra resultaten av överdosrelaterad kardiotoxicitet av lamotrigin. Lead member state (LMS) rekommenderar därför en uppdatering av produktinformationen.

Pseudolymfom

Med tanke på två publicerade fallrapporter Reed et al 2019 (sannolik) och Kazemi et al 2022 (möjlig), de tre spontana rapporterna med kausalitet bedömd som "möjlig" och de kända hudreaktionerna, överkänslighet och fototoxisk potential för lamotrigin som möjliga vägar för denna händelse, finns det tillräcklig evidens för att dra slutsatsen att det finns ett orsakssamband mellan kutant pseudolymfom och lamotrigin. Lead member state (LMS) rekommenderar därför en uppdatering av produktinformationen.

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-bedomning 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

En varning ska ändras enligt följande:

Hudutslag

[...]

Försiktighet krävs även vid behandling av patienter som reagerat allergiskt mot eller fått hudutslag av andra antiepileptika eftersom frekvensen av icke-allvarliga hudutslag efter behandling med lamotrigin var ungefär tre gånger högre hos dessa patienter än hos dem utan sådan tidigare anamnes.

HLA-B*1502-allelen hos individer av asiatiskt (främst hankinesiskt och thailändskt) ursprung har visat sig vara associerad med risken att utveckla SJS/TEN vid behandling med lamotrigin. Om dessa patienter är kända för att vara positiva för HLA-B*1502, ska användning av lamotrigin noggrant övervägas.

- Avsnitt 4.8

Följande biverkning(ar) ska ändras under organsystemet Psykiatriska tillstånd:

Tics (**motoriska och/eller ljudliga tics**)

Följande biverkning(ar) ska läggas till under organsystemet Blodet och lymfsystemet med frekvensen "ingen känd frekvens":

Pseudolymfom

- Avsnitt 4.9

Rekommendationerna vid överdosbehandling ska ändras enligt följande:

Behandling

Vid överdos ska patienten tas in på sjukhus och ges lämplig stödterapi. Behandling som minskar absorptionen (aktivt kol) ska ges om indicerat. Vidare behandling ska ske enligt klinisk indikation, med potentiella effekter på hjärtats retledning i åtanke (se avsnitt 4.4). **Användning av intravenös lipidterapi kan övervägas vid behandling av kardiotoxicitet som svarar otillräckligt på natriumbikarbonat.** Det finns ingen erfarenhet av hemodialys som behandling vid överdosering. Hos sex försökspersoner med njursvikt som gavs hemodialys i 4 timmar avlägsnades 20 % av lamotriginet i kroppen (se avsnitt 5.2).

Bipacksedel

2. Vad du behöver veta innan du tar <produkt>

[...]

Viktig information om eventuellt livshotande reaktioner

Ett litet antal personer som tar <produkt> får en allergisk reaktion eller hudreaktion som kan vara livshotande och utvecklas till allvarigare problem om de inte behandlas. Detta kan inkludera Stevens Johnsons syndrom (SJS), toxisk epidermal nekrolys (TEN) samt läkemedelsreaktion med eosinofili och systemiska symtom (DRESS). Du behöver känna till de symtom som du ska vara uppmärksam på under tiden du tar <produkt>. **Denna risk kan vara förknippad med en variant av gener hos personer med asiatiskt ursprung (främst hankineser och thailändare). Om du har detta ursprung och tester tidigare visat att du har denna genetiska variant (HLA-B* 1502), diskutera detta med din läkare innan du tar <produkt>.**

4. Eventuella biverkningar

[...]

Mycket sällsynta biverkningar

Kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare:

- okontrollerbara **upprepade** kroppsrörelser **och/eller ljud eller ord** (*tics*), okontrollerbara muskelspasmer som påverkar ögonen, huvudet och bålen (*koreoatetos*) eller andra ovanliga kroppsrörelser som ryckningar, skakningar eller stelhet

Andra biverkningar

- **röda knutor eller fläckar på huden (pseudolymfom)**

Bilaga III

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Tidtabell för implementering av detta ställningstagande

Antagande av CMD(h):s ställningstagande:	juli 2023 CMD(h)-möte
Överföring av översättningarna av ställningstagandets bilagor till nationella behöriga myndigheter:	03 september 2023
Medlemsstaternas implementering av ställningstagandet (inlämning av ändringen från innehavaren av godkännande för försäljning):	02 november 2023