



Amsterdam, 20 July 2023
EMA/CMDh/321522/2023
Co-ordination group for Human Use (CMDh)
PSUSA/00001825/202211

Position of the Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures for human use on Periodic Safety Update Reports for

Active substance(s): lamotrigine

Nationally authorised Medicinal product(s): See PRAC PSUR Assessment Report appendix

Basis for position

Pursuant to Article 107b of Directive 2001/83/EC, the Marketing Authorisation Holder(s) for nationally authorised medicinal products (for details see PRAC PSUR Assessment report) submitted to the European Medicines Agency periodic safety update reports (PSURs) for the medicinal products containing the above referred active substance(s).

The evaluation procedure started on 09 March 2023.

The steps taken for the assessment of the PSURs are detailed in the appended Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) assessment report.

The recommendation was adopted by the PRAC on 06 July 2023.

Position

1. The CMDh, having considered in accordance with Article 107g(1) of Directive 2001/83/EC the PSUR on the basis of the PRAC recommendation and the PRAC assessment report as appended, reaches its position by consensus on the variation to the terms of the Marketing Authorisation(s) for the medicinal products containing the above referred active substance(s), concerning the following change(s):
 - Update of SmPC section 4.4 to add a warning regarding association of HLA-B*1502 allele in individual of Asian origin and risk of developing SJS/TEN with lamotrigine.
 - Update of SmPC section 4.8 to add 'motor and/or phonic tics' and to add the new adverse event 'pseudolymphoma' with frequency 'unknown'
 - Update of SmPC section 4.9 to add the information regarding the use of intravenous lipid therapy for the treatment of cardiotoxicity.

The Icelandic and the Norwegian CMDh member(s) agree(s) with the above-mentioned position



of the CMDh.

2. The scientific conclusions are set out in Annex I.
3. The amendments to be introduced to the product information of the medicinal products containing the above referred active substance(s) are set out in Annex II.
4. The timetable for the implementation of this CMDh position is set out in Annex III.

To the extent that other medicinal products containing lamotrigine not listed in the PRAC assessment report are currently authorised in the EU or are subject to future authorisation procedures in the EU, the CMDh recommends that the concerned Member States and Marketing Authorisation Holders take due consideration of this CMDh position.

This position is forwarded to Member States, to Iceland, Liechtenstein and Norway, to the MAHs together with its annexes and appendix(ces).

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zum PSUR/zu den PSURs für Lamotrigin wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

Das HLA*B-15:02 Allel als Indikator für SJS/TEN bei Patienten mit asiatischer Herkunft, die mit Lamotrigin behandelt werden

Verglichen mit zuvor veröffentlichten Metaanalysen (Zeng et al (2015), Li et al (2014) und Cheung et al (2013)) umfasste die Metaanalyse von Deng et al (2018) 4 neue Fall-Kontroll-Studien in der asiatischen Population mit einer größeren gepoolten Stichprobe. HLA-B*1502 wurde in 15 von 54 (28 %) LTG-induzierten SJS/TEN Fällen und in 41 von 313 (13%) Lamotrigin-toleranten Kontrollen detektiert. Die Metaanalyse ergab somit in der asiatischen Population einen OR von 2,53 (1,25 – 5,13). Da in der Fachinformation für das andere Antiepileptikum Carbamazepin eine HLA-B*1502 Testung vor Behandlungsbeginn in der asiatischen Population empfohlen wird, wird die Information über die beobachtete Assoziation zwischen diesem Allel und Lamotrigin-induzierter SJS/TEN für Verschreibende, die Lamotrigin als alternative Behandlung zu Carbamazepin in Betracht ziehen, als nützlich angesehen. Die Information zum erhöhten Risiko für SJS/TEN bei Patienten mit asiatischer Herkunft und HLA-B*1502 sollte in der Produktinformation von Lamotrigin aufgenommen werden.

Tics (motorische und phonetische Tics)

Tics sind bekannt für Lamotrigin (gelistet als Nebenwirkung), jedoch können sie näher spezifiziert werden. Die 9 Fälle umfassten 6 gut dokumentierte Fälle von Tics, darunter motorische und phonetische Tics unter Lamotrigin (Angus leppan (2019)), und 3 Fälle von Lombroso (1999), Seemuller (2006) und Alkin (2007). Ein eindeutiger Wirkmechanismus konnte nicht bestimmt werden, obwohl in der Literatur mehrere Wirkmechanismen diskutiert werden, darunter die Regulation von Dopamin, Serotonin oder exzitatorischer Aminosäuren (EAA).

In Anbetracht der verfügbaren Daten von Fällen mit positiver Re-Challenge und positiver De-Challenge und einer Dosis-Wirkungsbeziehung kann ein kausaler Zusammenhang zwischen Lamotrigin und Tics, einschließlich motorischer und phonetischer Tics, geschlussfolgert werden. Da im Abschnitt 4.8 der Fachinformation Tics im Allgemeinen genannt aber in der GI nur motorische Tics näher spezifiziert werden, sollten die MAHs von allen Lamotrigin-haltigen Produkten die Produktinformation mit weiterer Beschreibung dieser Nebenwirkung aktualisieren und sie sollten darstellen, dass Tics motorische und/oder phonetische Tics umfassen können.

Intravenöse Lipid (IVL)-Therapie zur Behandlung der Kardiotoxizität bei Überdosierung von Lamotrigin

Veröffentlichte Fallberichte von Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) und Sirianni et al (2008) zeigen einen positiven Effekt der intravenösen Lipid (IVL)-Therapie auf die QRS-Verbreiterung bei Patienten, die unzureichend auf Natriumhydrogencarbonat reagieren. Dieser positive Effekt wird zudem von publizierten Reviews (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009), Lee et al (2023)) und nationalen Toxikologie/Vergiftungszentren Monografien (Niederlande, Belgien, US) gestützt, die darauf hindeuten, dass die IVL-Therapie eine Rolle bei der Behandlung der durch bestimmte lipophile Arzneimittel verursachten Kardiotoxizität spielen kann. Diese Reviews und Monografien empfehlen jedoch die Verwendung der IVL-Therapie nicht als Erstlinientherapie, sondern wenn andere Behandlungen versagen. Die IVL-Therapie bei der Lamotrigin-Überdosierung wird zusätzlich durch das Vorhandensein mehrerer Wirkmechanismen gestützt, die die Wirksamkeit erklären können, von denen die Lipidsenktheorie am plausibelsten erachtet wird. Die Aufnahme einer weiteren Behandlungsstrategie in die Produktinformation könnte dazu beitragen, den Behandlungserfolg der mit einer Lamotrigin-Überdosierung verbundenen Kardiotoxizität weiter zu verbessern. Der LMS empfiehlt daher eine Aktualisierung der Produktinformation.

Pseudolymphom

Unter Berücksichtigung zweier veröffentlichter Fallberichte von Reed et al. 2019 (wahrscheinlich) und Kazemi et al. 2022 (möglich), der drei Spontanberichte mit der Kausalitätsbeurteilung "möglich" und der bekannten Hautreaktionen, der Überempfindlichkeit und des phototoxischen Potenzials von Lamotrigin als mögliche Entstehungswege für diese Nebenwirkung, liegen ausreichende Hinweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen kutanem Pseudolymphom und Lamotrigin vor. Der LMS empfiehlt daher eine Aktualisierung der Produktinformation.

Die CMDh stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Lamotrigin der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis des Arzneimittels/der Arzneimittel, das/die Lamotrigin enthält/enhalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh nimmt die Position ein, dass die Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen der Arzneimittel, die Gegenstand dieses PSUR-Bewertungsverfahrens (PSUSA) sind, geändert werden soll(en). Sofern weitere Arzneimittel, die Lamotrigin enthalten, derzeit in der EU zugelassen sind oder künftigen Zulassungsverfahren in der EU unterliegen, empfiehlt die CMDh diese Genehmigungen für das Inverkehrbringen entsprechend zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformation des/der national zugelassenen Arzneimittel(s)

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformation aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist ~~durchgestrichen~~)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Ein Warnhinweis sollte folgendermaßen angepasst werden:

Hautausschlag

[...]

Vorsicht ist auch bei der Behandlung von Patienten geboten, die in ihrer Vorgeschichte bereits eine Allergie oder einen Hautausschlag auf andere Antiepileptika entwickelt haben, da die Häufigkeit von nicht schwerwiegenden Hautausschlägen unter der Behandlung mit Lamotrigin bei diesen Patienten ungefähr dreimal höher war als bei Patienten ohne eine solche Anamnese.

Es hat sich gezeigt, dass das HLA-B*1502 Allel bei Personen asiatischer Herkunft (vor allem Han-Chinesen und Thailändern) bei der Behandlung mit Lamotrigin mit dem Risiko der Entwicklung von SJS/TEN verbunden ist. Wenn bekannt ist, dass diese Patienten HLA-B*1502 positiv sind, sollte die Anwendung von Lamotrigin sorgfältig abgewogen werden.

- Abschnitt 4.8

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Psychiatrische Erkrankungen angepasst werden:

Tics (**motorische und/oder phonetische Tics**)

Folgende Nebenwirkung sollte unter der Systemorganklasse (SOC) Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems mit der Häufigkeit „nicht bekannt“ angepasst werden:

Pseudolymphom

- Abschnitt 4.9

Die Empfehlungen zur Behandlung einer Überdosierung sollte folgendermaßen angepasst werden:

Behandlung

Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient einer stationären Überwachung mit allgemein unterstützenden Maßnahmen zugeführt werden. Falls indiziert, sollte eine Behandlung zur Verringerung der Resorption (Aktivkohle) durchgeführt werden. Die weitere Behandlung sollte entsprechend den klinischen Erfordernissen unter Berücksichtigung möglicher Auswirkungen auf die kardiale Reizleitung erfolgen (siehe Abschnitt 4.4). **Eine intravenöse Lipidtherapie kann zur Behandlung der Kardiotoxizität in Betracht gezogen werden, wenn diese unzureichend auf Natriumhydrogencarbonat anspricht.** Zur Hämodialyse als Therapiemaßnahme bei Überdosierung liegen keine Erfahrungen vor. Bei 6 Probanden mit Niereninsuffizienz wurden 20 % des Lamotrigins während einer 4-stündigen Hämodialyse aus dem Körper entfernt (siehe Abschnitt 5.2).

Packungsbeilage

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von <Produkt> beachten?

[...]

Wichtige Information über potenziell lebensbedrohliche Reaktionen

Bei einer kleinen Anzahl von Patienten, die <Produkt> einnehmen, kommt es zu allergischen Reaktionen oder potenziell lebensbedrohlichen Hautreaktionen, die sich zu ernststen Problemen entwickeln können, wenn sie nicht behandelt werden. Dazu können das Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), die toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und das Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS) gehören. Sie müssen die Symptome kennen, auf die Sie achten müssen, während Sie <Produkt> einnehmen. **Bei Personen asiatischer Herkunft (hauptsächlich bei Han-Chinesen und Thailändern) ist dieses Risiko wahrscheinlich mit einer Genvariante assoziiert. Wenn Sie diese Herkunft haben und Sie zuvor als Träger dieser Genvariante (HLA-B*1502) identifiziert wurden, besprechen Sie dies mit Ihrem Arzt, bevor Sie <Produkt> einnehmen.**

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

[...]

Sehr seltene Nebenwirkungen

Diese können bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen:

- unkontrollierbare **wiederholende** Körperbewegungen **und/oder Geräusche oder Worte** (*Tics*), unkontrollierbare Muskelkrämpfe, die Augen, Kopf und Rumpf betreffen (*Choreoathetose*), oder andere ungewöhnliche Körperbewegungen wie Ruckeln, Schütteln oder Steifigkeit

Weitere Nebenwirkungen

- **rote Knoten oder Flecken auf der Haut (Pseudolymphom)**

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	Sitzung der CMDh im Juli 2023
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	03. September 2023
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Änderung durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	02. November 2023