

**Directie**

**GlaxoSmithKline**

Huis ter Heideweg 62  
3705 LZ Zeist  
Postbus 780  
3700 AT Zeist  
Tel. +31 30 693 81 00  
Fax +31 30 693 84 71  
www.gsk.nl

Referentie: AW/pj/06-052  
Doorkiesnummer: 030 – 693 8254

Zeist, 26 juni 2006

### Lamotrigine en het risico op palato-/cheiloschisis

Geachte ,

In samenspraak met het College ter Beoordeling van geneesmiddelen en de Inspectie voor gezondheidszorg ontvangt u van ons nieuwe veiligheidsinformatie betreffende lamotrigine [Lamictal<sup>®</sup>].

**In het kort:**

- In het algemeen geldt dat behandeling met anti-epileptica geassocieerd is met een verhoogd risico op aangeboren afwijkingen.
- Onlangs is gebleken dat een verhoogd risico op schisis, geassocieerd met het gebruik van lamotrigine [Lamictal<sup>®</sup>] gedurende de vroege zwangerschap, niet kan worden uitgesloten. Eén zwangerschapsregister heeft recent melding gemaakt van een verhoogd risico op palatoschisis. Gegevens uit andere databases hebben deze bevinding niet bevestigd.
- Het mogelijke risico op palato-/cheiloschisis moet worden afgewogen tegen de noodzaak van behandeling. Stoppen met een anti-epilepticum kan leiden tot doorbraakaanvallen met ernstige gevolgen voor zowel de moeder als de foetus en dient daarom te worden vermeden.
- De productinformatie voor lamotrigine [Lamictal<sup>®</sup>] is aangepast aan deze nieuwe informatie en is bijgevoegd.

**Prevalentie schisis bij pasgeborenen**

Gegevens afkomstig uit het North American Antiepileptic Drug (NAAED) Pregnancy Registry suggereren een verband tussen lamotrigine [Lamictal<sup>®</sup>] en een verhoogd risico op non-syndromatische palatoschisis. Het NAAED zwangerschapsregister heeft, in vergelijking met de referentiepopulatie, een verhoogde prevalentie geconstateerd van geïsoleerde, non-syndromatische palatoschisis bij pasgeborenen die tijdens het eerste trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan monotherapie met lamotrigine<sup>1</sup>. Recent gepubliceerde gegevens van dit register tonen drie gevallen aan van geïsoleerde non-syndromatische palatoschisis en twee gevallen van geïsoleerde non-syndromatische cheiloschisis zonder palatoschisis bij pasgeborenen uit een groep van 564 vrouwen, die in het eerste trimester van de zwangerschap zijn blootgesteld aan monotherapie met lamotrigine. Dit betekent een incidentie van 8,9 per 1000 gevallen<sup>2</sup>. Bij een algemene populatie in het onderzoeksprogramma van het Brigham and Women's Hospital (BWH) Surveillance Program is een prevalentiecijfer van 0,37 per 1000 gevallen gevonden. Dit resulteert bij met lamotrigine behandelde patiënten in vergelijking met de algemene populatie van het BWH, in een relatief risico van 24 (95% CI 10,0-57,4).

Ter vergelijking: het aantal totaal belangrijke misvormingen dat werd gerapporteerd door het NAAED zwangerschapsregister bedroeg 15/564 (2,7%, 27 per 1000).

Directie

De prevalentie van palato- en cheiloschisis zoals aangegeven in de NAAED Register, is ook hoger dan de achtergrondprevalentie van palato- en cheilo-non-syndromatische schisis gemeld in onderzoeken uit de Verenigde Staten, Australië en Europa. De gerapporteerde range is 0,50 tot 2,16/1000<sup>3-17</sup>. De spreiding in resultaten is het gevolg van geografische verschillen en variatie in vaststelling per casus.

Op dit moment is het belangrijk patiënten te adviseren de behandelend arts te laten weten als zij tijdens de behandeling zwanger zijn of van plan zijn zwanger te worden. Het mogelijke risico op palato-/cheiloschisis geassocieerd met het gebruik van lamotrigine [Lamictal<sup>®</sup>] gedurende de vroege zwangerschap, moet worden afgewogen tegen de noodzaak van behandeling. Stoppen met een anti-epilepticum kan leiden tot doorbraakaanvallen, met ernstige gevolgen voor zowel de moeder als de foetus en dient te worden vermeden. Opgemerkt moet worden dat andere anti-epileptica ook geassocieerd zijn met congenitale misvormingen.

Alle vermoede bijwerkingen van het geneesmiddel moeten worden doorgegeven aan GSK en/of het LAREB.

Indien u vragen hebt of aanvullende informatie wenst, kunt u contact opnemen met onze afdeling Medische Informatie, tel. 030-6938123.

Met vriendelijke groet,  
GlaxoSmithKline BV



Dirk A.L.G. Aelvoet  
Director Medical & Regulatory



Drs. J.T. Bothof  
Drug Safety Officer

Bijlage: 1

## Referenties:

1. Nelson K., Holmes L.B. Active Malformations Surveillance Program at Brigham and Women's Hospital in Boston. *New England J Medicine* 320:19-23, 1989.
2. Holmes LB, Wyszynski, DF, Baldwin EJ et al. Increased risk for non-syndromic cleft palate among infants exposed to lamotrigine during pregnancy (abstract). *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology* 2006;76(5):318..
3. Tolarova MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genetics*. 1998; 75: 126-37.
4. Das S, Runnels R Jr, Smith J et al. Epidemiology of cleft lip and cleft palate in Mississippi. *South Med J*. 1995; 88: 437-42
5. Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR et al. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-92. *Am J Med Genetics*. 1998; 79: 42-47.
6. Hashmi SS, Waller DK, Langlois P, et al. Prevalence of non-syndromic oral clefts in Texas: 1995-1999. *Am J Med Genetics*. 2005; 134(A): 368-72.
7. DeRoo LA, Gaudino JA, Edmonds LD. Orofacial cleft malformations. Associations with maternal and infant characteristics in Washington state. *Birth Defects Research (A)*. 2003; 67: 637-42.
8. Menegotto BG, Salzano FM. Epidemiology of oral clefts in a large South American sample. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1991; 28: 373-77.
9. Vallino-Napoli LD, Riley MM, Halliday J. An epidemiologic study of isolated cleft lip, palate or both in Victoria, Australia from 1983-2000. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2004; 41: 185-94.
10. Christensen K. The 20<sup>th</sup> century Danish facial cleft population – epidemiological and genetic-epidemiological studies. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1999; 36: 96-104.
11. Bille C, Skytthe A, Vach W et al. Parent's age and the risk of oral clefts. *Epidemiology*. 2005; 16: 311-16.
12. Kallen B. Maternal drug use and infant cleft lip/palate with special reference to corticoids. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2003; 40(6): 624-8.
13. Becker M, Svensson H, Kallen B. Birth weight, body length, and cranial circumference in newborns with cleft lip or palate. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 1998; 35: 255-61.
14. Robert E, Kallen B, Harris J. The epidemiology of orofacial clefts. 1. Some general epidemiological characteristics. *J Craniofacial Genetics Developmental Biology*. 1996; 16: 234-41.
15. Stoll C, Alembik Y, Dott B et al. Associated malformations in cases with oral clefts. *Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2000; 37: 41-47.
16. Teconi R, Clementi M, Turolla L. Theoretical recurrence risks for cleft lip derived from a population of consecutive newborns. *J Med Genetics*. 1988; 25: 243-46.
17. Harville EW, Wilcox AJ, Lie RT et al. Cleft lip and palate versus lip only: are they distinct defects? *Am J Epidemiol*. 2005; 162: 448-53.