

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: CM/pj/05-093
Doorkiesnummer: 030 – 693 82 85

Zeist, 3 oktober 2005

Betreft: Belangrijke nieuwe informatie over een interactie tussen lamotrigine en orale anticonceptie

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen ontvangt u hierbij informatie over belangrijke nieuwe gegevens en de daaruit voortvloeiende aanpassingen van de productinformatie van Lamictal[®] (lamotrigine). De aanpassingen betreffen de rubrieken dosering en wijze van toediening, speciale waarschuwingen, interacties en zwangerschap en zijn op 11 juli 2005 door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen goedgekeurd.

Nieuwe informatie:

De aanpassingen zijn primair gebaseerd op klinische gegevens, die verkregen zijn uit een door GlaxoSmithKline uitgevoerde farmacologische studie met 300 mg lamotrigine en een oraal anticonceptivum, dat 30 mcg ethinylestradiol en 150 mcg levonorgestrel bevat. Hieruit blijkt het volgende:

Het gebruik van een oraal anticonceptivum (*de pil*) in combinatie met lamotrigine verlaagt de serumspiegels van lamotrigine.

Lamotrigine heeft een bescheiden effect op de plasmaconcentraties van levonorgestrel en een minimaal effect op de concentraties ethinylestradiol.

- Het starten respectievelijk stoppen van orale hormonale anticonceptie zonder aanpassing van de lamotriginedosering is geassocieerd met respectievelijk verlies van aanvalscntrole en het optreden van dosisgerelateerde bijwerkingen.

In het verloop van de zwangerschap kunnen de lamotrigine spiegels dalen, hetgeen geassocieerd is met verlies van aanvalscntrole. Na de geboorte kan de plasmaspiegel van lamotrigine snel stijgen, met een risico op dosisgerelateerde bijwerkingen. Daarom dienen de plasmaspiegels van lamotrigine vóór, tijdens en na de zwangerschap en bij de bevalling gevolgd te worden. Zonodig dient de dosis te worden aangepast, om de lamotrigine spiegel van vóór de zwangerschap te handhaven. Bovendien dient na de geboorte gecontroleerd te worden voor dosisgerelateerde bijwerkingen.

Fluctuaties in de plasmaspiegels van lamotrigine kunnen snel optreden en zijn ongewenst.

Advies:

Vrouwen die Lamictal gebruiken dienen het advies te krijgen dat zij hun behandelend arts informeren wanneer zij van plan zijn te starten of te stoppen met *de pil* of andere vrouwelijke hormonale preparaten, of wanneer zij van plan zijn zwanger te worden. Zij dienen ook direct hun behandelend arts te informeren als zij veranderingen in hun menstruele patroon bemerken tijdens het gebruik van Lamictal in combinatie met *de pil*. Bij starten met een oraal hormonaal anticonceptivum gaat de voorkeur uit naar een preparaat met een continue werking.

Achtergrond:

Bovengenoemde studie toont aan:

- dat het toedienen van een oraal anticonceptivum (*de pil*) in combinatie met lamotrigine de serumspiegels van lamotrigine vermindert (gemiddeld 52% afname in AUC en 39% afname in C_{max}).
- dat gedurende de week dat *de pil* niet gebruikt wordt, de dalniveau's van de lamotrigine serumconcentratie gradueel kunnen toenemen, tot ongeveer 2 maal zo hoog tegen het einde van deze week.
- dat lamotrigine een bescheiden effect heeft op de plasmaconcentraties van levonorgestrel (gemiddeld 19% afname in AUC en 12% afname in C_{max}). Het effect op de ethinylestradiol concentraties is minimaal.
- dat gedurende het gelijktijdig toedienen van lamotrigine en *de pil* een toename plaatsvindt in serum FSH en LH concentraties en een marginale toename in serum oestradiol.
- dat er, op basis van progesteron serumconcentraties, geen hormonaal bewijs gevonden is voor ovulatie.

Klinische relevantie:

- **Dosering:** Hormonale anticonceptiva kunnen de serumconcentraties van Lamictal beïnvloeden. Ondanks dat de startdoseringen en titratie van Lamictal onveranderd kunnen blijven, zullen aanpassingen in onderhoudsdoseringen bij sommige patiënten onvermijdelijk zijn. Behandelaars dienen behoedzaam te zijn bij het starten of beëindigen van *de pil* tijdens behandeling met Lamictal.
- **Effectiviteit anticonceptiepil:** de toename van de serumniveaus van FSH, LH en oestradiol zijn niet geassocieerd met hormonaal bewijs voor ovulatie. Echter, een afname in effectiviteit van *de pil* kan bij sommige vrouwen niet uitgesloten worden.

Op basis van bovengenoemde bevindingen zijn op 11 juli 2005 veranderingen in de IB1 tekst en de bijsluiters van Lamictal goedgekeurd. U treft een kopie van de goedgekeurde productinformatie als bijlage bij deze brief aan. Productinformatie en bijsluiters zijn on-line beschikbaar op de website van het College ter Beoordeling van geneesmiddelen (zie <http://www.cbg-meb.nl>, <http://www.cbg-meb.nl/IB-teksten/19115-19116-19117-20926-20927-25344.pdf> en <http://www.cbg-meb.nl/Bijsluiters/19115-19116-19117-20926-20927-25344.pdf>).

Overige informatie:

Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen van onze geneesmiddelen direct bij GlaxoSmithKline melden of bij de Stichting Lareb. U kunt een meldingsformulier aanvragen bij GlaxoSmithKline (afdeling Drug Safety), downloaden van de website van de Stichting Lareb (www.lareb.nl) of het formulier uit het Farmacotherapeutisch Kompas gebruiken.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Indien u nadere vragen heeft, kunt u contact opnemen met de afdeling Medische Informatie, telefoon 030-6938123.

Met vriendelijke groet,
GlaxoSmithKline BV



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

Bijlage:

- productinformatie Lamictal Dispers, 11 juli 2005
- 10 exemplaren van de patiëntenbijsluiter