



01 marts 2021

Til  
Medlemmer af Dansk Epilepsi Selskab

### **Vedr. FDA advarsel om brug af lamotrigin.**

Kære Medlem af Dansk Epilepsi Selskab

De amerikanske lægemiddelmyndigheder (Food and Drug Administration, FDA) har for nyligt opdatering af det amerikanske produktresumé for Lamotrigin (Lamictal).

Lamotrigin er et af de mest anvendte lægemidler i Danmark; i 2019 indløste 45.000 personer i Danmark således en eller flere recepter på lamotrigin ([www.medstat.dk](http://www.medstat.dk)).

FDA's advarsel vedrører hjerte overlednings- og rytmeforstyrrelser forbundet med [lamotrigin](#).

Opdateringen sker på baggrund af "in-vitro" studier udført af GSK (ikke offentligt tilgængelige).

Teksten fra Produktresumeeet lyder:

*Warnings and precautions (5.4) Cardiac Rhythm and Conduction Abnormalities: In vitro testing showed that Lamictal exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations [see Clinical Pharmacology (12.2)]. Based on this activity, Lamictal (lamotrigine) could slow ventricular conduction (widen QRS) and induce proarrhythmia, including sudden death, in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Therefore, avoid the use of Lamictal in people who have cardiac conduction disorders (e.g., second- or third-degree heart block), ventricular arrhythmias, or cardiac disease or abnormality (e.g., myocardial ischemia, heart failure, structural heart disease, Brugada syndrome or other sodium channelopathies). Concomitant use of other sodium channel blockers may increase the risk of proarrhythmia.*

*Clinical Pharmacology (12.2). Effect of Lamictal: In vitro studies show that lamotrigine exhibits Class IB antiarrhythmic activity at therapeutically relevant concentrations. It inhibits human cardiac sodium channels with rapid onset and offset kinetics and strong voltage dependence, consistent with other Class IB antiarrhythmic agents. Lamictal did not slow ventricular conduction (widen QRS) in healthy individuals in a thorough QT study; however, it could slow ventricular conduction and increase the risk of arrhythmia in people with structural heart disease or myocardial ischemia. Elevated heart rates could also increase the risk of ventricular conduction slowing with Lamictal.*

Dansk Epilepsi Selskab har på baggrund af ovenstående kontaktet Lægemiddelstyrelsen, der oplyser at Lægemiddelstyrelsen pt behandler sagen. European Medicines Agency ([EMA](#)) ser også på [sagen](#).

I forlængelse af FDAs advarsel, er det amerikanske epilepsiselskab (AES) og den internationale liga mod epilepsi (ILAE) gået sammen om en anbefaling af hvordan denne advarsel skal [håndteres i praksis](#).

I korthed anbefales følgende:

The risk of undiagnosed asymptomatic cardiac disease under the age of 60 years is minimal in the absence of major cardiovascular risk factors such as diabetes, hypertension, familial hypercholesterolemia, and smoking. In people over the age of 60 years, the likelihood of undiagnosed cardiac conduction abnormalities increases, and an EKG may be considered prior to initiating lamotrigine. An EKG should also be considered in people younger than 60 with known cardiac disease or significant risk factors as above.

Non-specific EKG abnormalities (e.g., non-specific ST and T wave abnormalities) are not concerning, and should not preclude these individuals from being prescribed lamotrigine. The highest risk cases are those with 2nd, 3rd-degree heart block, Brugada syndrome, arrhythmogenic ventricular cardiomyopathy (ARVC), left bundle branch block (LBBB), and right bundle branch block (RBBB) with left anterior or posterior fascicular block. These patients require thorough cardiological investigation to determine if lamotrigine can be administered safely. If there are concerns, consultation with a cardiologist before initiating lamotrigine may be warranted

If used in people at risk, a repeat EKG should be considered at the target dose, mainly when the target dose (or the serum lamotrigine level) is near or above the upper limit of the therapeutic range, and always in the presence of concomitant use of other sodium channel blockers or substances known to impair atrio-ventricular and/or intra-ventricular cardiac conduction. Because concomitant use of such drugs put people at increased risk for impaired cardiac conduction when adding lamotrigine, an initial EKG should also be performed.

Clinicians should consider obtaining an EKG and/or cardiology consultation in people on lamotrigine with sudden onset syncope or pre-syncope with loss of muscular tone without a clear vasovagal or orthostatic cause.

På baggrund af FDAs og vurderingen fra AES/ILAEs ekspertpanel vil Dansk Epilepsi Selskab anbefale følgende vedr. behandling med lamotrigin indtil der muligvis fremkommer andre retningslinjer fra Lægemiddelstyrelsen eller EMA:

For nylig har U.S. Food and Drug Administration (FDA) udstedt en advarsel om risiko for hjerterytmeforstyrrelser og overledningsforstyrrelser ved brug af [lamotrigin](#). Advarslen kommer på baggrund af et "in vitro" studie som viser at lamotrigine har Class 1B anti-arytmisk effekt på natrium kanaler.

På baggrund af FDAs advarsel har International League Against Epilepsy (ILAE) og American Epilepsy Society (AES) udarbejdet [et resposum](#) der kan hjælpe med at fortolke advarslen i praksis.

På baggrund af FDAs advarsel og ILAEs respons, vil Dansk Epilepsiselskab anbefale at følgende iagttages ved patienter med epilepsi som er i behandling med lamotrigin eller hvor lamotrigin behandling overvejes:

**1. Der bør altid laves EKG forud for opstart af lamotrigin behandling. Et EKG hører med til udredning ved epilepsi, men bør gentages ved iværksættelse af lamotrigin behandling.**

Baggrund: Risikoen for udiagnosticeret asymptomatisk hjertesygdom under 60 år er minimal i fravær af større kardiovaskulære risikofaktorer såsom diabetes, hypertension, familiær hyperkolesterolemie og rygning. Hos mennesker over 60 år er sandsynligheden for udiagnosticerede hjerterytmeforstyrrelser og overledningsforstyrrelser øget, og en EKG kan overvejes inden initiering af lamotrigin. En EKG bør også overvejes hos mennesker under 60 år med kendt hjertesygdom eller signifikante risikofaktorer som ovenfor.

**2. Lamotrigin bør ikke gives til patienter med 2., 3. grad hjerteblok, Brugada syndrom, arytrogen ventrikulær kardiomyopati (ARVC), venstresidigt grenblok (LBBB) og højresidigt grenblok (RBBB) med blokering af forreste eller bageste fascikel af venstre ledningsbunt.**

Baggrund: Ikke-specifikke EKG-abnormiteter (fx ikke-specifikke ST- og T-bølgeabnormiteter) er ikke bekymrende og bør ikke udelukke, at disse personer får ordineret lamotrigin.

Den højeste risiko ses ved 2., 3. grad hjerteblok, Brugada syndrom, arytrogen ventrikulær kardiomyopati (ARVC), venstresidigt grenblok (LBBB) og højresidigt grenblok (RBBB) med blokering af forreste eller bageste fascikel af venstre ledningsbunt. Disse patienter kræver grundig kardiologisk undersøgelse for at afgøre, om lamotrigin kan administreres sikkert. Hvis der er bekymringer, kan det være berettiget at konsultere en kardiolog, inden lamotrigin påbegyndes

**3. EKG bør gentages hvis lamotrigin gives til personer i risiko for hjerterytmeforstyrrelser eller overledningsforstyrrelser (dvs. patienter med kardiovaskulære risikofaktorer såsom diabetes, hypertension, familiær hyperkolesterolemie og rygning, samt patienter over 60 år) når patienten er nået måldosis eller hvis patienten ligger højt i det terapeutiske interval (10-50 mikromol/l). EKG bør også gentages når lamotrigin behandling kombineres med andre natriumkanalblokkere eller stoffer, der vides at forringe atrioventrikulær og / eller intraventrikulær hjerteroverledning. Der ikke er behov for nyt EKG ved patienter, som er i stabil behandling og som er uden symptomer.**


Baggrund: Hvis lamotrigin anvendes til personer i risiko, bør det overvejes at gentage EKG når måldosen for lamotrigin er nået, hovedsageligt når måldosen (eller serum lamotrigin niveauet) er nær eller over den øvre grænse for det terapeutiske interval og altid ved samtidig brug af andre natriumkanalblokkere eller stoffer, der vides at forringe atrioventrikulær og / eller intraventrikulær hjerteroverledning. Fordi samtidig brug af sådanne lægemidler sætter folk i øget risiko for nedsat hjerterledning, når der tilsættes lamotrigin, bør der også udføres en indledende EKG.

**4. EKG eller kardiologisk undersøgelse bør udføres ved uforklaret synkope eller nærsynkope hos patienter i behandling med lamotrigin.**

Baggrund: Klinikere bør overveje at få en EKG- og / eller kardiologisk konsultation hos personer på lamotrigin med pludselig synkope eller nærsynkope med tab af muskeltonus uden en klar vasovagal eller ortostatisk årsag.

Ovenstående er Dansk Epilepsi Selskabs anbefalinger indtil andet eventuelt udmeldes ud fra Lægemiddelstyrelsen eller European Medicines Agency (EMA)

Med venlig hilsen

A handwritten signature in cursive script, reading 'Jakob Christensen', positioned above a horizontal line.

Jakob Christensen  
Formand for Dansk Epilepsi Selskab  
Overlæge, klinisk lektor, dr. med., ph.d.  
Neurologisk Afdeling  
Aarhus Universitetshospital  
Palle Juul Jensens Boulevard 165  
8200 Aarhus N

[Jakob@farm.au.dk](mailto:Jakob@farm.au.dk)

(+45) 60865899