

## **Anexo I**

**Conclusiones científicas y motivos para la modificación de las condiciones de la(s)  
autorización(es) de comercialización**

## **Conclusiones científicas**

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para lamotrigina, las conclusiones científicas son las siguientes:

Tras una alerta de seguridad publicada por la FDA causada por Lamictal, se solicitó al Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) que proporcionara revisiones acumuladas sobre una reacción, rara pero muy grave, del sistema inmune, linfocitosis hemofagocítica (LHH). Una vez evaluadas las respuestas, se concluyó que LHH se debe incluir en las secciones 4.4 y 4.8 de la ficha técnica (FT) y actualizar el prospecto (PL) en consecuencia.

Tras una señal identificada del síndrome de Brugada y una revisión acumulada de los casos de este síndrome proporcionada por el TAC, se demostró que se podían manifestar los síntomas del síndrome de Brugada en los pacientes que estaban expuestos a lamotrigina. Por lo tanto, el PRAC considera que se debe evitar preferiblemente el uso de lamotrigina en pacientes con síndrome de Brugada, y así mismo, se debe actualizar la ficha técnica y prospecto con la adición de una advertencia en la sección 4.4 de la FT, con los cambios correspondientes en el PL.

Un par de Estados Miembros también identificaron la señal hipogammaglobulinemia. A partir de los datos disponibles, se consideró que hay evidencia razonable de una posible relación de causalidad entre la aparición de hipogammaglobulinemia y el tratamiento con lamotrigina, y que la hipogammaglobulinemia se debe incluir en la sección 4.8 de la FT y en el PL.

Con base en los nuevos datos bibliográficos, uno de los Estados Miembros advirtió sobre el riesgo en caso de exposición a lamotrigina durante la lactancia, dónde se notificaron efectos adversos en lactantes en una publicación durante el período de referencia de este PSUR. Tras la evaluación de los datos bibliográficos, se concluyó que se debe actualizar la redacción de la FT y PL para incluir el riesgo de exposición durante la lactancia.

El CMDh está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

## **Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización**

De acuerdo con las conclusiones científicas para lamotrigina, el CMDh considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contienen lamotrigina no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se deben modificar las autorizaciones de comercialización de los medicamentos en el ámbito de la evaluación única de este IPS. Por lo que se refiere a otros medicamentos que contienen lamotrigina y que están actualmente autorizados en la UE o vayan a ser objeto de futuros procedimientos de autorización en la UE, el CMDh recomienda que los Estados Miembros concernidos así como el solicitante/titular de la autorización de comercialización tengan en cuenta las consideraciones del CMDh.

## **Anexo II**

**Modificaciones de la información del producto para el (los) medicamento(s) autorizado(s) por  
procedimiento nacional**

**Modificaciones que se deben incluir en las secciones correspondientes de la Información del producto** (texto nuevo subrayado y en negrita, texto eliminado ~~tachado~~ ~~atravesado con barra~~)

#### **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**

- Sección 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Las siguientes advertencias para el síndrome de Brugada y la linfocitosis hemofagocítica (LHH) se deben incluir de la siguiente manera:

##### **ECG tipo Brugada**

**En pacientes tratados con lamotrigina, se ha notificado alteración arritmogénica del segmento ST y la onda T y de un patrón típico de ECG de Brugada. El uso de lamotrigina se debe considerar de manera cuidadosa en pacientes con síndrome de Brugada.**

##### **Linfocitosis hemofagocítica (LHH)**

**Se han notificado casos de LHH en pacientes que están tomando lamotrigina (ver sección 4.8.) El LHH se caracteriza por signos y síntomas como fiebre, erupción, síntomas neurológicos, hepatoesplenomegalia, linfadenopatía, citopenias, ferritina en suero elevada, hipertrigliceridemia y anomalías de la función hepática y la coagulación. En general, los síntomas se producen dentro de las 4 semanas posteriores al inicio del tratamiento; la LHH puede ser potencialmente mortal.**

**Se debe informar a los pacientes de los síntomas asociados con la LHH y se les debe indicar que busquen atención médica de manera inmediata si experimentan estos síntomas mientras reciben tratamiento con lamotrigina.**

**Evaluar de inmediato a los pacientes que desarrollan estos signos y síntomas y considerar un diagnóstico de LHH. El tratamiento con lamotrigina se debe suspender de manera inmediata a menos que se pueda establecer una causa alternativa.**

- Sección 4.6 Embarazo y lactancia (supresión, adición)

La siguiente sección debe ser modificada

##### **Lactancia**

Existen informes que indican que lamotrigina pasa a la leche materna a concentraciones muy variables, dando lugar a niveles totales de lamotrigina en niños de hasta aproximadamente el 50% de los niveles en la madre. Por lo tanto, en algunos niños alimentados con leche materna, las concentraciones séricas de lamotrigina pueden alcanzar niveles a los que pueden aparecer efectos farmacológicos. ~~Entre el grupo limitado de niños expuestos, no se observaron reacciones adversas.~~

Debe valorarse el posible beneficio de la lactancia materna frente al potencial riesgo de efectos adversos para el niño. En caso de que una mujer decida alimentar con leche materna durante el tratamiento con lamotrigina, se debe monitorizar la aparición de efectos adversos en el niño, **como sedación, erupción cutánea y una ganancia de peso escasa.**

- Sección 4.8 Reacciones adversas

La siguiente reacción adversa se debe añadir en el sistema de clasificación de órganos “Trastornos de la sangre y del sistema linfático” con una frecuencia de “muy raras”.

## Tabla de RAs

### SOC Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: **Linfocitosis hemofagocítica (LHH)**

### SOC Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: **Hipogammaglobulinemia**

## **Prospecto**

Sección 2: Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lamotrigina

Debe incluirse lo siguiente:

### **Advertencias y precauciones**

#### *Síndrome de Brugada*

**El síndrome de Brugada es una enfermedad genética que causa una actividad eléctrica anormal del corazón. Lamotrigina puede dar lugar a anomalías en el electrocardiograma (ECG) que pueden provocar arritmias (ritmo cardíaco anormal). Consulte a su médico si presenta esta enfermedad.**

#### *Linfocitosis hemofagocítica (LHH)*

**Se han notificado casos de una reacción, rara pero muy grave, del sistema inmunológico en pacientes que toman lamotrigina. Contacte de forma inmediata con su médico o farmacéutico si presenta alguno de los siguientes síntomas mientras está tomando lamotrigina: fiebre, erupción, síntomas neurológicos (p. ej., espasmos o temblor, estado confusional, alteraciones de la función cerebral).**

#### *Embarazo y lactancia*

**Si está en período de lactancia o si planea iniciar la lactancia, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. El principio activo de <<nombre del medicamento>> pasa a la leche materna y puede afectar a su bebé. Su médico le comentará los riesgos y beneficios de la lactancia mientras está tomando lamotrigina y realizará revisiones periódicas a su bebé en el caso de que decida iniciar la lactancia, ya que puede sufrir somnolencia, erupción o una ganancia de peso escasa. Informe a su médico si observa alguno de estos síntomas en su bebé.**

- Sección 4: Posibles efectos adversos

Se deben incluir los siguientes efectos adversos:

**Linfocitosis hemofagocítica (LHH) (ver sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Lamotrigina).**

**Disminución de la inmunidad, debido a la reducción en los niveles de anticuerpos llamados inmunoglobulinas en la sangre que ayudan a proteger contra la infección.**

**Anexo III**

**Calendario para la implementación de este dictamen**

## Calendario para la implementación de este dictamen

Adopción del dictamen del CMDh:	Reunión del CMDh de julio 2018
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	08/09/2018
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	07/11/2018