

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC relatif aux PSURs concernant la lamotrigine, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Suite à une alerte de sécurité publiée par la FDA, le titulaire d'AMM du princeps a été invité à fournir une revue cumulative des rares cas de lymphohistiocytose hémophagocytaire (LHH), une réaction immunitaire grave induite par la lamotrigine. Après évaluation des réponses, il a été conclu que la mention de LHH devait être incluse dans les rubriques 4.4 et 4.8 du résumé des caractéristiques du produit (RCP) et que la notice patient devait être mise à jour en conséquence.

Suite à un signalement du syndrome de Brugada et à une revue cumulative des cas de ce syndrome fournie par le titulaire d'AMM du princeps, il a été démontré que les symptômes du syndrome de Brugada peuvent se manifester lorsque les patients sont exposés à la lamotrigine. Selon le PRAC, l'utilisation de la lamotrigine devrait donc être évitée chez les patients atteints du syndrome de Brugada. La rubrique 4.4 du RCP ainsi que la notice patient devraient être mis à jour par l'ajout d'un avertissement.

Un signal d'hypogammaglobulinémie a également été identifié par deux Etats membres. Sur la base des données disponibles, il a été estimé qu'il existait des preuves raisonnables établissant un lien de causalité entre l'hypogammaglobulinémie et le traitement par la lamotrigine. Ainsi, l'hypogammaglobulinémie devrait être incluse dans la rubrique 4.8 du RCP et dans la notice patient.

Sur la base des nouvelles données bibliographiques, l'un des Etats membres a formulé des observations sur les risques survenant en cas d'exposition lors de l'allaitement, alors même que des effets indésirables chez des enfants allaités ont été rapportés dans une publication publiée durant la période couverte par le PSUR. Après évaluation des données de la littérature, il a été conclu que le libellé du RCP et de la notice patient devraient être mis à jour pour y inclure le risque d'exposition pendant l'allaitement.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes des autorisations de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lamotrigine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque des médicaments contenant la lamotrigine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées concernant les informations sur le produit.

Le CMDh conclut que les autorisations de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doivent être modifiées. Dans la mesure où d'autres médicaments contenant de la lamotrigine sont actuellement autorisés dans l'UE ou sont susceptibles de faire l'objet de procédures d'autorisation dans l'UE à l'avenir, le CMDh recommande que les Etats membres concernés et le demandeur/titulaire de l'AMM tiennent compte de la position du CMDh.

Annexe II

Modifications apportées aux informations sur le produit des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à apporter aux rubriques concernées des informations sur le produit (le nouveau texte est souligné et en gras, le texte supprimé est barré)

Résumé des caractéristiques du produit

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Les avertissements suivants pour le syndrome de Brugada et la lymphohistiocytose hémophagocytaire (HLH) doivent être ajoutés comme suit :

ECG typique du syndrome de Brugada

Des anomalies arythmogènes du segment ST-T et un tracé d'ECG typique du syndrome de Brugada ont été rapportés chez des patients traités par lamotrigine. L'utilisation de la lamotrigine devrait être envisagée avec précaution chez des patients atteints du syndrome de Brugada.

Lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH)

Des cas de LHH ont été rapportés chez des patients traités par lamotrigine (voir rubrique 4.8). La LHH est caractérisée par des signes et des symptômes tels que de la fièvre, une éruption cutanée, des symptômes neurologiques, une hépatosplénomégalie, une lymphadénopathie, une cytopénie, une élévation du taux sérique de ferritine, une hypertriglycémie ainsi que des anomalies de la fonction hépatique et de la coagulation. Les symptômes surviennent généralement dans les 4 semaines suivant le début du traitement. La LHH peut menacer le pronostic vital.

Les patients doivent être informés des symptômes associés à la LHH et doivent consulter immédiatement un médecin s'ils présentent ces symptômes lors d'un traitement par lamotrigine.

Les signes et symptômes apparaissant chez les patients doivent être immédiatement évalués et le diagnostic d'une LHH doit être envisagé. Le traitement par lamotrigine doit être immédiatement interrompu à moins qu'une étiologie différente puisse être établie.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La section suivante doit être modifiée :

Allaitement

Il a été rapporté que la lamotrigine passe dans le lait maternel à des concentrations fortement variables entraînant chez les nourrissons des taux en lamotrigine totaux allant jusqu'à environ 50 % de ceux de la mère. Par conséquent, chez les nourrissons allaités, les concentrations sériques de lamotrigine peuvent atteindre des taux auxquels des effets pharmacologiques peuvent survenir. ~~Parmi un groupe restreint de nourrissons exposés à la lamotrigine via l'allaitement, aucun effet indésirable n'a été observé.~~

Les bénéfices potentiels de l'allaitement doivent être évalués face au risque potentiel de survenue d'effets indésirables chez le nourrisson. Si une femme décide d'allaiter son enfant pendant qu'elle est traitée par lamotrigine, il faudra surveiller les effets indésirables chez le nourrisson, **tels que la somnolence, une éruption cutanée ou une prise de poids insuffisante.**

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous le système organe « Affections hématologiques et du système lymphatique » avec un fréquence « très rare » :

Système organe	Effets indésirables	Fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Anomalies hématologiques ¹ incluant neutropénies, leucopénies, anémies, thrombopénies, pancytopénies, anémies, aplasiques, agranulocytoses, <u>lympho-histiocytose hémophagocytaire</u> (LHH)	Très rare
	Adénopathie ¹	Indéterminée
Affections du système immunitaire	Syndrome d'hypersensibilité ² (incluant des symptômes comme fièvre, adénopathies, œdème de la face, anomalies hématologiques et hépatiques, coagulation intra-vasculaire disséminée, défaillance multiviscérale), <u>hypogammaglobulinémie</u>	Très rare

Notice

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE LAMICTAL 5 mg, comprimé dispersible ou à croquer ?

Les éléments suivants doivent être ajoutés :

Avertissements et précautions

Syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada est une maladie génétique entraînant une activité électrique anormale du cœur. Ces anomalies de l'ECG, pouvant entraîner des arythmies (rythme cardiaque anormal), peuvent être déclenchées par la lamotrigine. Parlez-en à votre médecin si vous pensez avoir cette maladie.

Lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH)

De rares cas de réactions du système immunitaire très graves ont été rapportés chez des patients traités par lamotrigine. Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien si vous ressentez l'un des symptômes suivant lors de la prise de lamotrigine : fièvre, éruption cutanée, symptômes neurologiques (ex. secousses ou tremblement, état confusionnel, troubles de la fonction cérébrale).

Grossesse et allaitement

Si vous allaitez ou envisagez un allaitement, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. La substance active du <<nom du produit>> passe dans le lait maternel et peut affecter votre bébé. Votre médecin discutera des risques et des bénéfices de l'allaitement si vous êtes traitée par lamotrigine. Si vous décidez d'allaiter, il examinera régulièrement votre bébé en cas de somnolence, d'éruption cutanée ou de prise de poids insuffisante. Informez votre médecin si vous observez un de ces symptômes chez votre bébé.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Les éléments suivants doivent être ajoutés :

Lympho-histiocytose hémophagocytaire (LHH) (voir rubrique 2 : Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Lamictal).

Une diminution de l'immunité due à une baisse de la concentration sanguine en anticorps appelés immunoglobulines, qui aident à protéger contre les infections.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Calendrier de mise en œuvre de cet avis

Adoption de l'avis du CMDh:	Réunion du CMDh de juillet 2018
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	08/septembre/2018
Mise en œuvre de l'avis par les États membres (soumission de la modification par le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché):	07/novembre/2018