

Allegato I

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) del Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*) per lamotrigina, le conclusioni scientifiche sono le seguenti:

È stato richiesto al titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio (AIC) del marchio di riferimento, in seguito ad un avviso urgente di sicurezza pubblicato da FDA, di fornire revisione cumulativa su una reazione rara, ma molto grave, del sistema immunitario, Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH), causata da Lamictal. A seguito della valutazione delle risposte, è stato concluso che il segnale di HLH deve essere incluso nei paragrafi 4.4 e 4.8 del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e nei corrispondenti paragrafi del Foglio Illustrativo (FI).

A seguito di un segnale in corso di sindrome di Brugada e di una revisione cumulativa di casi di sindrome di Brugada fornita dal titolare dell'AIC del marchio di riferimento, è stato evidenziato che i sintomi della sindrome di Brugada possono manifestarsi in pazienti esposti a lamotrigina. Pertanto il PRAC è dell'opinione che l'uso di lamotrigina in pazienti affetti da sindrome di Brugada deve preferibilmente essere evitato e che il RCP e il FI devono essere aggiornati con l'aggiunta di un'avvertenza nel paragrafo 4.4 del RCP e corrispondenti modifiche al FI.

Un segnale di ipogammaglobulemia è inoltre stato identificato da un paio di Stati Membri. Sulla base dei dati disponibili, è stato valutato che c'è una ragionevole prova di una possibile causalità tra l'ipogammaglobulinemia e il trattamento con lamotrigina e che l'ipogammaglobulinemia deve essere inclusa nel paragrafo 4.8 del RCP e nel FI.

Sulla base di nuovi dati di letteratura, uno degli Stati Membri ha commentato il rischio in caso di esposizione durante l'allattamento, in cui effetti avversi sul bambino allattato sono stati riportati in una pubblicazione durante il periodo coperto dallo PSUR. A seguito di valutazione dei dati di letteratura, è stato concluso che il testo nel RCP e nel FI deve essere aggiornato per includere il rischio di esposizione durante l'allattamento.

Il Comitato per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate (*Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures - human, CMDh*) concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su lamotrigina il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio del/i medicinale/i contenente/i lamotrigina sia invariato fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini dell'autorizzazione/delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica degli PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti lamotrigina fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti/titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.

Allegato II

Modifiche alle informazioni del/i medicinale/i autorizzato/i a livello nazionale

Modifiche da inserire nei paragrafi pertinenti delle informazioni sul medicinale (testo nuovo sottolineato e in grassetto, testo eliminato ~~barrato~~)

Riassunto delle caratteristiche del prodotto

- Paragrafo 4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Le seguenti avvertenze per la sindrome di Brugada e la Linfocitocitosi Emofagocitica (HLH) devono essere aggiunte come segue:

ECG tipo-Brugada

Nei pazienti trattati con lamotrigina sono stati riportati anomalie aritmogene ST-T e pattern ECG tipico di Brugada. L'uso di lamotrigina deve essere valutato attentamente nei pazienti con sindrome di Brugada

Linfocitocitosi Emofagocitica (HLH)

In pazienti che assumevano lamotrigina è stata segnalata HLH (vedere paragrafo 4.8). L'HLH è caratterizzata da segni e sintomi quali febbre, eruzione cutanea, sintomi neurologici, epatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenia, ferritina sierica elevata, ipertrigliceridemia e anomalie della funzione epatica e della coagulazione. I sintomi si verificano generalmente entro 4 settimane dall'inizio del trattamento, l'HLH può essere pericolosa per la vita.

I pazienti devono essere informati dei sintomi associati alla HLH e devono essere avvertiti di rivolgersi immediatamente al medico se manifestano questi sintomi durante la terapia con lamotrigina.

Valuti immediatamente i pazienti che sviluppano questi segni e sintomi e prenda in considerazione una diagnosi di HLH. Lamotrigina deve essere tempestivamente sospesa a meno che possa essere stabilita una diversa eziologia.

- Paragrafo 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento (cancellazione, aggiunta)

I paragrafi seguenti devono essere modificati:

Allattamento

È stato segnalato che la lamotrigina passa nel latte materno in concentrazioni altamente variabili, dando luogo a livelli totali di lamotrigina nel bambino fino a circa il 50% di quelli della madre. Pertanto, in alcuni bambini che vengono allattati al seno, le concentrazioni sieriche di lamotrigina possono raggiungere livelli ai quali si manifestano effetti farmacologici. ~~In un gruppo limitato di bambini esposti, non sono stati osservati effetti avversi.~~

I potenziali benefici dell'allattamento al seno devono essere valutati in confronto al potenziale rischio di effetti avversi nel bambino. Se una donna decide di allattare al seno mentre è in terapia con lamotrigina, il bambino deve essere monitorato per la comparsa di effetti avversi **quali sedazione, eruzione cutanea e scarso aumento di peso.**

- Paragrafo 4.8 Effetti indesiderati

Le seguenti reazioni avverse devono essere aggiunte sotto la SOC Patologie del sistema emolinfopoietico con una frequenza "molto rara"

Tabella delle reazioni avverse

SOC Patologie del sistema emolinfopoietico

Molto rara: **Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH)**

SOC Disturbi del sistema immunitario

Non nota: **Ipogammaglobulinemia**

Foglio illustrativo

Paragrafo 2: Cosa deve sapere prima di prendere lamotrigina

Deve essere incluso quanto segue:

Avvertenze e precauzioni

Sindrome di Brugada

La sindrome di Brugada è una patologia genetica che determina un'attività elettrica anomala del cuore. Le anomalie ECG che possono portare ad aritmia (ritmo cardiaco anomalo) possono essere provocate da lamotrigina. Informi il medico se presenta questa condizione.

Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH)

In pazienti in trattamento con lamotrigina, vi sono state segnalazioni di una rara ma molto grave reazione del sistema immunitario. Contatti il medico o il farmacista immediatamente se manifesta uno qualsiasi dei seguenti sintomi mentre sta prendendo lamotrigina: febbre, eruzione cutanea, sintomi neurologici (es. scosse o tremori, stato confusionale, disturbi della funzione cerebrale)

Gravidanza ed allattamento

Se sta allattando con latte materno o se sta pensando di farlo chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Il principio attivo di <<nome del medicinale>> passa nel latte materno e può avere effetti sul suo bambino. Il medico le parlerà dei rischi e dei benefici dell'allattamento con latte materno mentre sta prendendo lamotrigina e controllerà il bambino di tanto in tanto, nel caso si verificano sonnolenza, eruzione cutanea o scarso aumento di peso, se decide di allattare con latte materno.

- Paragrafo 4 Possibili effetti indesiderati

Devono essere inclusi i seguenti eventi avversi:

Linfoistocitosi Emofagocitica (HLH) (vedere paragrafo 2 Cosa deve sapere prima di prendere lamotrigina).

Riduzione dell'immunità a causa di livelli inferiori di anticorpi nel sangue chiamati immunoglobuline che aiutano a proteggere dalle infezioni.

Allegato III

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Tempistica per l'attuazione del presente parere

Adozione del parere del CMDh:	riunione del CMDh di luglio 2018
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	08 settembre 2018
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	07 novembre 2018