

## **Anexo I**

**Conclusões científicas e fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

## **Conclusões científicas**

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre os relatórios periódicos de segurança (RPS) para lamotrigina, as conclusões científicas são as seguintes:

Foi solicitado ao TAIM líder de mercado que fornecesse revisões cumulativas sobre uma reação do sistema imunitário rara, mas muito grave, a linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH), causada por Lamictal após um alerta de segurança publicado pela FDA. Após a avaliação das respostas, concluiu-se que o sinal de LHH deverá ser incluído nas secções 4.4 e 4.8 do resumo das características do medicamento (RCM) e o Folheto Informativo (FI) atualizado em conformidade.

Após um sinal em monitorização de síndrome de Brugada e revisão cumulativa dos casos de síndrome de Brugada fornecidos pelo TAIM líder de mercado, foi demonstrado que os sintomas de síndrome de Brugada podem manifestar-se quando os doentes são expostos à lamotrigina. Por esse motivo, o PRAC considerou que a utilização de lamotrigina em doentes com síndrome de Brugada deverá ser preferencialmente evitada e que o RCM e o FI deverão ser atualizados com a adição de uma advertência na secção 4.4 do RCM com as alterações correspondentes no FI.

Foi também identificado por alguns Estados Membros um sinal de hipogamaglobulinemia. Com base nos dados disponíveis, considerou-se que existe evidência suficiente de que a causalidade entre a hipogamaglobulinemia e o tratamento com lamotrigina é possível e que a hipogamaglobulinemia deverá ser incluída na secção 4.8 do RCM e no FI.

Com base em novos dados da literatura, um dos Estados Membros comentou o risco em caso de exposição durante a amamentação, onde foram notificados efeitos adversos em crianças lactentes numa publicação durante o período abrangido pelo RPS. Após a avaliação dos dados da literatura, concluiu-se que a informação no RCM e no FI deverá ser atualizada para incluir o risco de exposição durante a amamentação.

O CMDh concorda com as conclusões científicas do PRAC.

## **Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado**

Com base nas conclusões científicas relativas a lamotrigina, o CMDh considera que o perfil benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) lamotrigina se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CMDh conclui que os termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado no âmbito desta avaliação única do RPS devem ser alterados. Na medida em que outros medicamentos que contêm lamotrigina estão atualmente autorizados na UE ou serão objeto de procedimentos de autorização na UE no futuro, o CMDh recomenda que os Estados Membros envolvidos e o requerente/titulares das autorizações de introdução no mercado tomem em devida consideração esta posição do CMDh.

## **Anexo II**

**Alterações à Informação do Medicamento do(s) medicamento(s) autorizado(s) por meio de procedimentos nacionais**

**Alterações a incluir nas secções relevantes do Folheto Informativo** (novo texto **sublinhado e a negrito**, texto a ser eliminado ~~rasurado~~)

#### **Resumo das Características do Medicamento**

- Secção 4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Deverão ser adicionadas as seguintes advertências para síndrome de Brugada e linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) como se segue:

#### **ECG tipo Brugada**

**Foi notificada anomalia arritmogénica do ST-T e ECG com padrão típico de Brugada em doentes tratados com lamotrigina. O uso de lamotrigina deverá ser considerado cuidadosamente em doentes com síndrome de Brugada.**

#### **Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)**

**Foi notificada LHH em doentes a tomar lamotrigina (ver secção 4.8). A LHH é caracterizada por sinais e sintomas tais como febre, erupção cutânea, sintomas neurológicos, hepatosplenomegalia, linfadenopatia, citopenias, ferritina sérica elevada, hipertrigliceridemia e anomalias na função hepática e coagulação. Os sintomas surgem, normalmente, num prazo de 4 semanas após o início do tratamento, a LHH pode ser fatal.**

**Os doentes devem ser informados sobre os sintomas associados à LHH e devem ser aconselhados a procurar aconselhamento médico imediatamente se sentirem estes sintomas durante a terapêutica com lamotrigina.**

**Avaliar imediatamente os doentes que desenvolverem estes sinais e sintomas e considerar um diagnóstico de LHH. A lamotrigina deverá ser suspensa imediatamente, a não ser que possa ser estabelecida uma etiologia alternativa.**

- Secção 4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento (deleção, adição)

A seguinte secção deverá ser alterada:

#### **Amamentação**

Foi notificado que a lamotrigina passa para o leite materno em concentrações altamente variáveis, resultando nos lactentes em níveis totais de lamotrigina até cerca de aproximadamente 50% dos da mãe. Assim, em alguns lactentes em amamentação, as concentrações séricas de lamotrigina poderão atingir níveis em que ocorrem efeitos farmacológicos. ~~Num grupo limitado de lactentes expostos não se observaram efeitos adversos.~~

Os potenciais benefícios da amamentação deverão ser considerados em relação ao potencial risco para ocorrência de efeitos adversos no lactente. Caso a mulher decida amamentar durante a terapêutica com lamotrigina, o lactente deverá ser monitorizado quanto a efeitos adversos, **tais como sedação, erupção cutânea e ganho insuficiente de peso.**

- Secção 4.8 Efeitos indesejáveis

As reações adversas seguintes deverão ser adicionadas sob a categoria CSO Doenças do sangue e do sistema linfático com frequência “muito raros”:

#### **Tabela de RAMs**

#### **CSO Doenças do sangue e do sistema linfático**

Muito raros: **Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)**

CSO Doenças do sistema imunitário

Desconhecido: **Hipogamaglobulinemia**

### Folheto Informativo

- Secção 2: O que precisa de saber antes de tomar lamotrigina

A informação seguinte deverá ser adicionada:

#### **Advertências e precauções**

##### *Síndrome de Brugada*

**O síndrome de Brugada é uma doença genética que resulta numa atividade elétrica anormal dentro do coração. As anomalias no ECG que podem levar a arritmias (ritmo cardíaco anormal) podem ser desencadeadas pela lamotrigina. Fale com o seu médico, se tiver esta condição.**

##### *Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH)*

**Foram notificados casos de uma reação do sistema imunitário rara, mas muito grave, em doentes a tomar lamotrigina. Contacte o seu médico ou farmacêutico imediatamente se sentir qualquer um dos sintomas seguintes enquanto estiver a tomar lamotrigina: febre, erupção cutânea, sintomas neurológicos (i.e. estremecimento ou tremor, estado confusional, perturbações da função cerebral).**

##### *Gravidez e amamentação*

**Se está a amamentar ou planeia amamentar, consulte o seu médico ou farmacêutico para aconselhamento antes de tomar este medicamento. A substância ativa de <<nome do medicamento>> passa para o leite materno e pode afetar o seu bebé. Se decidir amamentar, o seu médico discutirá os riscos e benefícios da amamentação enquanto estiver a tomar lamotrigina e avaliará o seu bebé periodicamente, caso ocorra sonolência, erupção cutânea ou ganho insuficiente de peso. Informe o seu médico se observar qualquer um destes sintomas no seu bebé.**

- Secção 4: Efeitos secundários possíveis

Os acontecimentos adversos seguintes deverão ser adicionados:

**Linfo-histiocitose hemofagocítica (LHH) (ver secção 2 O que precisa de saber antes de tomar lamotrigina).**

**Imunidade baixa devido aos níveis baixos de anticorpos no sangue, chamados imunoglobulinas, que ajudam a proteger contra as infeções.**

### **Anexo III**

#### **Calendário para a implementação da presente posição**

## Calendário para a implementação da presente posição

Adoção da posição do CMDh:	Reunião do CMDh de Julho 2018
Transmissão às Autoridades Nacionais Competentes das traduções dos anexos da posição:	8 de setembro de 2018
Implementação da posição pelos Estados-Membros (apresentação da alteração pelo titular da Autorização de Introdução no Mercado):	7 de novembro de 2018