

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:

El alelo HLA-B*1502 como indicador de SSJ/NET (Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica) en pacientes de origen asiático tratados con lamotrigina.

El metaanálisis de Deng et al (2018), en comparación con metaanálisis previamente publicados (Zeng et al (2015), Li et al (2014) y Cheung et al (2013)), incluyó cuatro nuevos estudios de casos y controles en población asiática, con mayor tamaño de muestra agrupado, y mostró que HLA-B*1502 se detectó en 15 de 54 (28%) casos de SSJ/NET inducidos por lamotrigina, y en 41 de 313 (13%) controles tolerantes a lamotrigina. El metaanálisis obtuvo un OR de 2,53 (1,25 - 5,13) en población asiática. Dado que en la ficha técnica de carbamazepina, otro fármaco antiepiléptico, se recomienda la prueba HLA-B*1502 antes del inicio del tratamiento en población asiática, la información sobre la relación observada de este alelo con SSJ/NET inducido por lamotrigina es igualmente relevante para que los prescriptores puedan considerar la lamotrigina como tratamiento alternativo a la carbamazepina. La Información del producto de lamotrigina se debe actualizar con información sobre el aumento del riesgo de SSJ/NET en pacientes de origen asiático con HLA-B*1502.

Tics (motores y vocales)

Los tics son conocidos como reacción adversa a lamotrigina (RAM) pero se deben especificar de forma más concreta. Nueve casos que incluyen seis casos bien documentados con lamotrigina de tics incluyendo tics motores y vocales (Angus leppan (2019)), y 3 casos por resp. Lombroso (1999), Seemuller (2006) y Alkin (2007). No ha podido establecerse un mecanismo de acción claro, aunque se han sugerido varios mecanismos de acción en la literatura, incluida la regulación de la dopamina, serotonina o aminoácidos excitadores (EAAs).

Teniendo en cuenta la evidencia disponible de los casos reportados de reexposiciones y retiradas positivas y la relación dosis-respuesta, se puede concluir en una relación causal entre lamotrigina y los tics, incluidos los tics motores y vocales. Dado que los tics en general se incluyen en la sección 4.8 de la ficha técnica pero solo se especifican como tics motores en el prospecto, los TAC de todos los productos que contienen lamotrigina deben actualizar la información del producto con una descripción adicional de esta RAM e indicar que los tics pueden incluir tics motores y/o vocales.

Terapia con lípidos intravenosos (LIV) en el tratamiento de cardiotoxicidad por sobredosis de lamotrigina

Los informes de casos publicados por Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) y Sirianni et al (2008) ponen de manifiesto un efecto positivo de la terapia con lípidos intravenosos (LIV) en el ensanchamiento del QRS en pacientes que responden de forma insuficiente al bicarbonato sódico. Este efecto positivo está respaldado por las revisiones publicadas (Alyahya et al (2018), Cave et al (2009) Lee et al (2023)) y monografías del centro nacional de toxicología (Países Bajos, Bélgica y Estados Unidos) que sugieren que la terapia con LIV puede tener un papel en el tratamiento de la cardiotoxicidad causada por ciertos medicamentos lipofílicos. Dichas revisiones y monografías sugieren que la terapia con LIV no debe ser de primera elección, pero sí como alternativa a tratamientos fallidos. La disponibilidad de varios mecanismos de acción que pueden explicar la efectividad de los LIV en la sobredosis por lamotrigina proporciona apoyo adicional, de los que la teoría del sumidero de lípidos se considera la más probable. La inclusión de estrategias adicionales para el tratamiento en la información del producto puede contribuir a mejorar los resultados de cardiotoxicidad asociada a la sobredosis por lamotrigina. Por lo tanto, el Estado Miembro de Referencia recomienda una actualización de la información del producto.

Pseudolinfoma

Teniendo en cuenta dos informes de casos publicados, Reed et al 2019 (probable) y Kazemi et al 2022 (posible), los tres informes espontáneos con causalidad evaluada como "posible" y las reacciones cutáneas conocidas, la hipersensibilidad y el potencial fototóxico de lamotrigina como posibles vías para que se de esta enfermedad, existe evidencia suficiente para concluir una relación causal entre el pseudolinfoma cutáneo y la lamotrigina. Por lo tanto, el Estado Miembro de Referencia recomienda una actualización de la información del producto.

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 contiene(n) lamotrigina no se modifica por los cambios propuestos en la información del producto.

El CMDh concluye que se debe(n) modificar la autorización/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 relevantes 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

Una de las advertencias debe modificarse de la siguiente manera:

Erupción cutánea

[...]

Se debe tener precaución cuando se trate a pacientes con antecedentes de alergia o erupciones cutáneas a otros FAEs, ya que la frecuencia de la aparición de erupciones cutáneas no graves tras el tratamiento con lamotrigina, fue aproximadamente 3 veces superior en estos pacientes, en comparación a los que no tenían dichos antecedentes.

Se ha demostrado que el alelo HLA-B*1502 en individuos de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses) está asociado al riesgo de desarrollar SSJ/NET (Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólisis Epidérmica) durante el tratamiento con lamotrigina. Si se ha detectado que el paciente es HLA-B*1502 positivo, se debe considerar cuidadosamente el uso de lamotrigina.

- Sección 4.8

Las siguientes reacciones adversas deben modificarse bajo la CSO (Clasificación por órganos y sistemas) Trastornos psiquiátricos:

Tics (**tics motores y/o vocales**)

Las siguientes reacciones adversas deben modificarse bajo la CSO Trastornos de la sangre y del sistema linfático con frecuencia "no conocida":

Pseudolinfoma

- Sección 4.9

Las recomendaciones para el tratamiento por sobredosis deben modificarse de la siguiente manera:

Tratamiento

En caso de sobredosis, el paciente debe ingresar en un hospital y se le debe aplicar el tratamiento adecuado. Si está indicado, debe llevarse a cabo una terapia dirigida a reducir la absorción (carbón activo). El tratamiento posterior debe ser el indicado clínicamente, teniendo en cuenta los efectos potenciales sobre la conducción cardíaca (ver sección 4.4). **Se debe considerar el uso de terapia lipídica intravenosa para el tratamiento de la cardiotoxicidad en pacientes que responden de forma insuficiente al bicarbonato sódico.** No hay experiencia con hemodiálisis como tratamiento de la sobredosis. En seis voluntarios con insuficiencia renal, el 20% de lamotrigina fue eliminado del organismo durante una sesión de 4 horas de hemodiálisis (ver sección 5.2).

Prospecto

2. Que necesita saber antes de tomar <nombre del medicamento>

[...]

Información importante sobre reacciones que potencialmente pueden amenazar la vida

Un pequeño número de personas que toman <nombre del medicamento> tienen reacciones alérgicas o reacciones en la piel que potencialmente pueden amenazar la vida, las cuales pueden conducir a problemas más graves si no son tratadas. Estas reacciones pueden incluir síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). Es necesario que conozca los síntomas de estas reacciones y que esté pendiente de las mismas mientras esté tomando <nombre del medicamento>. **Este riesgo puede estar asociado con una variante genética en personas de origen asiático (principalmente chinos Han y tailandeses). Si usted es de tal origen y se le ha detectado esta variante genética (HLA-B* 1502), hable con su médico antes de tomar <nombre del medicamento>.**

4. Posibles efectos adversos

[...]

Efectos adversos muy raros

Pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas:

- movimientos corporales **repetidos y/o sonidos o palabras incontrolables** (*tics*), espasmos musculares incontrolables que afectan a los ojos, la cabeza y el torso (*coreoatetosis*) u otros movimientos corporales inusuales como sacudidas, espasmos o rigidez.

Otros efectos adversos

- **nódulos o manchas rojizas en la piel (pseudolinfoma)**

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 de 2023
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	03 de septiembre de 2023
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	02 de noviembre de 2023