

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

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

L'allèle HLA*B-15:02 comme facteur de risque dans le développement du SSJ/NET chez les patients d'origine asiatique traités par la lamotrigine

Par rapport aux méta-analyses publiées précédemment (Zeng et al (2015), Li et al (2014) et Cheung et al (2013)), la méta-analyse de Deng et al (2018) a inclus quatre nouvelles études cas-témoins dans la population asiatique. Cela a conduit à une plus grande taille de données poolées et a montré que l'allèle HLA-B*1502 a été retrouvé dans 15 des 54 (28 %) cas de SSJ/NET associé à la lamotrigine, et dans 41 des 313 (13 %) témoins tolérants la lamotrigine. La méta-analyse a indiqué un risque relatif de 2,53 (1,25 - 5,13) dans la population asiatique. Dans le RCP d'un autre médicament antiépileptique, la carbamazépine, le dépistage HLA-B*1502 est recommandé dans la population asiatique avant l'instauration du traitement. De ce fait, il a été considéré nécessaire d'informer les prescripteurs, qui envisageraient la lamotrigine comme traitement alternatif à la carbamazépine, d'une association observée entre la présence de cet allèle et la survenue de SSJ/NET induit par la lamotrigine. L'information produit de la lamotrigine doit être mis à jour avec des informations sur le risque accru de SSJ/NET chez les patients d'origine asiatique ayant l'allèle HLA-B*1502.

Tics (moteurs et vocaux)

La survenue de tics est connue avec la prise de lamotrigine (effet indésirable listé), mais peut être mieux décrite. Neuf cas ont été rapportés avec la lamotrigine, dont six cas bien documentés de tics, y compris des tics moteurs et vocaux, (Angus Leppan (2019)), et trois cas par Lombroso (1999), Seemuller (2006) et Alkin (2007). Aucun mécanisme d'action n'a pu être clairement défini, bien que plusieurs mécanismes d'action aient été suggérés dans la littérature, notamment la régulation de la dopamine, de la sérotonine ou des acides aminés excitateurs (AAE).

Compte tenu des données disponibles dans ces cas rapportant des déchallenge et de re-challenge positifs et une relation dose-réponse, on peut conclure à une relation causale entre la prise de lamotrigine et la survenue de tics, y compris les tics moteurs et vocaux. Étant donné que la survenue de tics en général est incluse dans la rubrique 4.8 du RCP, mais que la notice ne spécifie que la survenue de tics moteurs, les titulaires d'AMM de tous les produits contenant de la lamotrigine devraient mettre à jour l'information produit en caractérisant davantage cet effet indésirable et indiquer que les tics peuvent inclure des tics moteurs et/ou des tics vocaux.

Thérapie lipidique intraveineuse (LIV) dans le traitement de la cardiotoxicité liée au surdosage en lamotrigine

Les cas rapportés par Castanares et al (2012), Chavez et al (2015) et Sirianni et al (2008) font état d'un effet positif de la thérapie lipidique intraveineuse (LIV) sur l'allongement du QRS chez les patients ne répondant pas suffisamment au bicarbonate de sodium. Cet effet positif est également étayé par des analyses publiées (Alyahya et al (2018), Cave el al (2009), Lee et al (2023)) et des monographies de centres nationaux de toxicologie/centres anti-poison (Pays-Bas, Belgique et États-Unis) suggérant que la thérapie LIV peut jouer un rôle dans le traitement de la cardiotoxicité causée par certains médicaments lipophiles. Ces analyses et monographies suggèrent que la thérapie LIV ne doit pas être utilisée en première intention, mais qu'elle peut l'être en cas d'échec des autres traitements. L'existence de plusieurs mécanismes d'action peuvent expliquer l'efficacité de la thérapie LIV en cas de surdosage en lamotrigine, parmi lesquels la théorie du puits lipidique, considérée comme la plus plausible. L'ajout de cette stratégie de traitement dans l'information produit peut contribuer à améliorer les évolutions de la cardiotoxicité liée au surdosage en lamotrigine. Le LMS recommande donc une mise à jour de l'information produit.

Pseudolymphome

Compte tenu de deux cas publiés rapportés par Reed et al 2019 (probable) et Kazemi et al 2022 (possible), de trois cas spontanés dont le lien de causalité a été évalué comme "possible" et des réactions cutanées connues, de l'hypersensibilité et du potentiel phototoxique de la lamotrigine comme mécanisme d'action possible de cet effet, il existe suffisamment de preuves permettant de conclure à une relation causale entre la survenue de pseudolymphome cutané et la prise de lamotrigine. Le LMS recommande donc une mise à jour de l'information produit.

Le CMDh approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à la lamotrigine, le CMDh estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de la lamotrigine demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CMDh est parvenu à la conclusion selon laquelle l'autorisation/les autorisation(s) de mise sur le marché des produits, dans le cadre de cette évaluation unique sur les PSUR, doit/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 du ou des médicament(s) autorisé(s) 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

- Rubrique 4.4

Une mise en garde doit être modifiée comme suit :

Éruption cutanée

[...]

Des précautions sont également exigées lors du traitement de patients ayant des antécédents d'allergie ou d'éruptions avec d'autres AEs étant donné que la fréquence d'éruptions cutanées non sévères après un traitement par la lamotrigine a été environ trois fois plus élevée chez ces patients que chez ceux n'ayant pas de tels antécédents.

Il a été observé que la présence de l'allèle HLA-B*1502 chez les sujets d'origine asiatique (principalement les Chinois Han et les Thaïlandais) est associée au risque de développer un SSJ/NET lors d'un traitement par la lamotrigine. Si l'on sait que ces patients sont positifs pour l'allèle HLA-B*1502, l'utilisation de la lamotrigine doit être envisagée avec précaution.

- Rubrique 4.8

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être modifié(s) sous la rubrique SOC Affections psychiatriques :

Tics (**moteurs et/ou vocaux**)

Le(s) effet(s) indésirable(s) suivant(s) doit/doivent être modifié(s) sous la rubrique SOC Affections hématologiques et du système lymphatique avec une fréquence "indéterminée" :

Pseudolymphome

- Rubrique 4.9

Les recommandations relatives à la prise en charge des surdosages doivent être modifiées comme suit :

Traitement

En cas de surdosage, il convient d'hospitaliser le patient et de lui administrer un traitement adéquat. Un traitement visant à diminuer l'absorption devra être mis en place (charbon actif), si cela est indiqué. Une prise en charge supplémentaire devra être instaurée selon l'état clinique du patient, en tenant compte des effets potentiels sur la conduction cardiaque (voir rubrique 4.4). **L'utilisation d'une thérapie lipidique intraveineuse peut être envisagée pour le traitement de la cardiotoxicité ne répondant pas suffisamment au bicarbonate de sodium.** Il n'y a pas de données concernant l'utilisation de l'hémodialyse comme traitement d'un surdosage. Chez six volontaires insuffisants rénaux, 20 % de la lamotrigine a été retiré de l'organisme pendant une session d'hémodialyse de 4 heures (voir rubrique 5.2).

Notice

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre <produit> ?

[...]

Informations importantes concernant des réactions pouvant potentiellement mettre en jeu le pronostic vital

Un petit nombre de personnes prenant du <produit> présente une réaction allergique ou une réaction cutanée potentiellement mettre en jeu le pronostic vital, qui peut se transformer en problèmes plus graves si elle n'est pas traitée. Cela peut inclure le syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), le syndrome de Lyell (nécrolyse épidermique toxique (NET)) et le syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS). Vous devez connaître les symptômes à surveiller pendant la prise de <produit>. **Ce risque peut être associé à une variante génétique chez les personnes d'origine asiatique (principalement les Chinois Han et les Thaïlandais). Si vous êtes de cette origine et que vous avez déjà été testé comme porteur de cette variante génétique (HLA-B* 1502), discutez-en avec votre médecin avant de prendre le <produit>.**

4. Quels sont les effets secondaires éventuels ?

[...]

Effets secondaires très rares

Ils affectent jusqu'à 1 personne sur 10 000 :

- mouvements corporels **et/ou une répétition incontrôlable de sons ou de mots** (*tics*), spasmes musculaires incontrôlables affectant les yeux, la tête et le torse (*choréoathétose*) ou tout mouvement corporel inhabituel comme des mouvements saccadés, des tremblements ou une raideur

Autres effets secondaires

- nodules ou plaques rouges sur la peau (pseudolymphome)

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 2023
Transmission des traductions des annexes de l'avis aux autorités nationales compétentes:	03 septembre 2023
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):	02 novembre 2023