

Allegato I

**Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini della/e autorizzazione/i
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:

Allele HLA*B-15:02 allele come predittore di SJS/TEN nei pazienti di origine asiatica trattati con lamotrigina

Rispetto alle meta-analisi pubblicate precedentemente (Zeng et al (2015), Li et al (2014) e Cheung et al (2013)), la meta-analisi di Deng et al (2018) ha incluso quattro nuovi studi caso-controllo nella popolazione asiatica, con conseguente dimensione maggiore del campione aggregato, e ha mostrato che HLA-B*1502 è stato rilevato in 15 casi su 54 (28%) di SJS/TEN indotti da lamotrigina e in 41 su 313 (13%) controlli tolleranti alla lamotrigina. Dalla meta-analisi è risultata una OR di 2,53 (1,25-5,13) nella popolazione asiatica. Poiché per carbamazepina, un altro medicinale antiepilettico, da Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) è consigliato nella popolazione asiatica il test HLA-B*1502 prima dell'inizio del trattamento, l'informazione sull'associazione osservata per questo allele anche con SJS/TEN indotti da lamotrigina è considerata esplicativa per i prescrittori che possono ritenere la lamotrigina un trattamento alternativo alla carbamazepina. Le informazioni sul medicinale di lamotrigina devono essere aggiornate con l'informazione dell'aumento del rischio di SJS/TEN nei pazienti di origine asiatica con HLA-B*1502.

Tic (tic motori e vocali)

I tic sono noti per la lamotrigina (ADR elencati), ma possono essere ulteriormente specificati. Nove casi includevano sei segnalazioni ben documentate di tic inclusi tic motori e vocali con lamotrigina (Angus leppan (2019)), e 3 casi rispettivamente da Lombroso (1999), Seemuller (2006) e Alkin (2007). Non è stato possibile stabilire un chiaro meccanismo d'azione, sebbene in letteratura siano stati suggeriti diversi meccanismi d'azione inclusi regolazione della dopamina, regolazione della serotonina o regolazione degli aminoacidi eccitatori (EAA).

Tenuto conto delle evidenze disponibili dai casi di *rechallenge* positivo e *dechallenge* positivo e della relazione dose-risposta, si può concludere una relazione causale tra lamotrigina e tic compresi tic motori e vocali. Poiché nel paragrafo 4.8 del RCP tic è incluso in generale ma nel Foglio Illustrativo è specificato solo come tic motori, i titolari AIC di tutti i medicinali contenenti lamotrigina devono aggiornare le informazioni sul medicinale con un'ulteriore caratterizzazione di questo ADR e riportare che i tic possono includere tic motori e/o vocali.

Terapia lipidica endovenosa (IVL) nel trattamento della cardi tossicità con sovradosaggio di lamotrigina

Casi clinici pubblicati da Castanares et al (2012), Chavez et al (2015), e Sirianni et al (2008) riportano un effetto positivo della terapia lipidica endovenosa (IVL) sull'allargamento QRS nei pazienti che rispondono in modo insufficiente al bicarbonato di sodio. Questo effetto positivo è ulteriormente supportato da review (Alyahya et al (2018), Cave el al (2009) Lee et al (2023)) e monografie dei centri nazionali tossicologici/antiveneni (Paesi Bassi, Belgio e US) pubblicate che suggeriscono che la terapia IVL può avere un ruolo nel trattamento della cardi tossicità causata da alcuni medicinali lipofili. Queste review e monografie suggeriscono che la terapia IVL non deve essere usata come terapia di prima linea, ma può essere usata se altri trattamenti falliscono. Supporto addizionale è dato dalla disponibilità di vari meccanismi d'azione che possono spiegare l'efficacia di IVL nel sovradosaggio di lamotrigina, dei quali la teoria del lipid sink è considerata la più plausibile.

Inoltre, un'altra strategia terapeutica nelle informazioni sul prodotto può contribuire a migliorare gli esiti della cardi tossicità correlata al sovradosaggio di lamotrigina. Il LMS pertanto raccomanda un aggiornamento delle informazioni sul prodotto.

Pseudolinfoma

Considerando due casi clinici pubblicati, Reed et al 2019 (probabile) e Kazemi et al 2022 (possibile), le tre segnalazioni spontanee con causalità valutata come “possibile” e le reazioni cutanee note, l’ipersensibilità e il potenziale fototossico per lamotrigina come percorsi possibili per questo evento, vi è sufficiente evidenza per concludere una relazione causale tra pseudolinfoma cutaneo e lamotrigina. Il LMS pertanto raccomanda un aggiornamento delle informazioni sul medicinale.

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 della/e autorizzazione/i 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 della/e autorizzazione/i 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 sul medicinale 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

Deve essere modificata la seguente avvertenza:

Eruzione cutanea

[...]

Si raccomanda cautela anche quando vengono trattati pazienti con anamnesi di allergia o eruzione cutanea in seguito ad assunzione di altri medicinali antiepilettici, in quanto la frequenza di eruzione cutanea non grave dopo trattamento con lamotrigina è risultata circa tre volte maggiore in questi pazienti rispetto a quelli che non presentavano tale reperto anamnestico.

L'allele HLA-B*1502 in soggetti di origine asiatica (principalmente di origine cinese Han e di origine Thai) ha mostrato associazione con il rischio di sviluppare SJS/TEN a seguito di trattamento con lamotrigina. Se è nota positività per HLA-B*1502 per questi pazienti, l'impiego di lamotrigina deve essere valutato con attenzione.

- Paragrafo 4.8

Deve essere modificata la seguente reazione avversa alla SOC Disturbi psichiatrici:

Tic (**tic motori e/o fonici**)

Deve essere aggiunta la seguente reazione avversa alla SOC Patologie del sistema emolinfopoietico con frequenza "non nota"

Pseudolinfoma

- Paragrafo 4.9

Le raccomandazioni per la gestione del sovradosaggio devono essere modificate come segue:

Trattamento

In caso di sovradosaggio il paziente deve essere ospedalizzato e sottoposto ad appropriata terapia di supporto. Se indicata, deve essere effettuata una terapia finalizzata a ridurre l'assorbimento (carbone attivato). Ulteriori trattamenti devono essere indicati clinicamente, tenendo conto dei potenziali effetti sulla conduzione cardiaca (vedere paragrafo 4.4). **L'uso della terapia lipidica endovenosa può essere preso in considerazione per il trattamento della cardi tossicità che risponde in modo insufficiente al bicarbonato di sodio.** Non vi è esperienza di trattamento del sovradosaggio con l'emodialisi. In sei volontari con insufficienza renale, il 20% della lamotrigina è stato rimosso dal corpo durante una sessione di emodialisi della durata di 4 ore (vedere paragrafo 5.2).

Foglio illustrativo

2. Cosa deve sapere prima di prendere <medicinale>

[...]

Informazioni importanti riguardo a reazioni potenzialmente pericolose per la vita

Un piccolo numero di persone che assumono <medicinale> ha una reazione allergica o una reazione della pelle potenzialmente pericolose per la vita, che, se non trattate, possono evolvere in problemi più gravi. Queste possono includere sindrome di Stevens–Johnson (SJS), necrolisi epidermica tossica (TEN) e reazione da farmaco con eosinofilia e sintomi sistemici (DRESS). Lei ha bisogno di conoscere i sintomi per fare attenzione mentre sta prendendo <medicinale>. **Il rischio può essere associato con una variante genetica nelle persone di origine asiatica (principalmente di origine cinese Han di origine Thai). Se è di questa origine e da test precedenti è risultato portatore di questa variante genetica (HLA-B* 1502), ne discuta con il medico prima di prendere <medicinale>.**

4. Possibili effetti indesiderati

[...]

Effetti indesiderati molto rari

Possono interessare fino a 1 su 10.000 persone:

- Movimenti **ripetuti** incontrollabili del corpo **e/o suoni o parole** (*tic*), spasmi muscolari incontrollabili che interessano occhi, testa e torso (*coreoatetosi*), o altri movimenti inusuali del corpo, come scosse, tremori o rigidità

Altri effetti indesiderati

- **noduli o chiazze della pelle di colore rosso (pseudolinfoma)**

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 2023
Trasmissione delle traduzioni degli allegati del parere alle autorità nazionali competenti:	03/09/2023
Attuazione del parere da parte degli Stati membri (presentazione della variazione da parte del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio):	02/11/2023