

Bilag I

**Videnskabelige konklusioner og begrundelse for ændringen af betingelserne i
markedsføringstilladelsen/markedsføringstilladelserne**

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for lithium er de videnskabelige konklusioner som følger:

I lyset af tilgængelige data om »*Brugada syndrom*« fra spontane indberetninger, herunder i tre tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, *positiv de-challenge* og/eller *re-challenge*, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, mener PRAC's ledende medlemsstat, at en årsagssammenhæng mellem lithium og Brugada syndrom i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC's ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lithium, bør ændres i overensstemmelse hermed.

På baggrund af tilgængelige data om »*hyperparathyroidisme*«, »*hypercalcæmi*«, »*parathyroideadenom*« og »*parathyroideahyperplasi*« fra litteraturen og spontane indberetninger, herunder i nogle tilfælde en *positiv de-challenge* og/eller *re-challenge*, og i betragtning af en plausibel virkningsmekanisme, anser PRAC's ledende medlemsstat at en årsagssammenhæng mellem lithium og »*hyperparathyroidisme*«, »*hypercalcæmi*«, »*parathyroideadenom*« og »*parathyroideahyperplasi*« i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC's ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lithium, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om »*lægemiddelinteraktion med topiramat*« fra litteraturen, herunder i tre tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng og *positiv de-challenge*, mener PRAC's ledende medlemsstat, at en lægemiddelinteraktion mellem lithium og topiramat i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC's ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lithium, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af tilgængelige data om »*lithiumtoksicitet efter kirurgisk behandling af svær overvægt*« fra litteraturen, herunder i 12 tilfælde en tæt tidsmæssig sammenhæng, og i betragtning af en plausibel mekanisme mener PRAC's ledende medlemsstat, at en årsagssammenhæng mellem lithium og toksicitet efter kirurgisk behandling af svær overvægt i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC's ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lithium, bør ændres i overensstemmelse hermed.

I lyset af de tilgængelige data om »*lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)*« fra spontane indberetninger og litteratur, herunder en tæt tidsmæssig sammenhæng i seks tilfælde, hvoraf to tilfælde var med *positiv de-challenge* efter korrigerende behandling og *positiv re-challenge*, mener PRAC's ledende medlemsstat, at en årsagssammenhæng mellem lithium og »*lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer*« i det mindste er en rimelig mulighed. PRAC's ledende medlemsstat konkluderede, at produktinformationen for produkter, der indeholder lithium, bør ændres i overensstemmelse hermed.

Efter at have gennemgået PRAC's anbefaling er CMDh enig i PRAC's overordnede konklusioner og begrundelser for anbefalingen.

Begrundelse for ændringen af betingelserne i markedsføringstilladelsen/markedsføringstilladelserne

På grundlag af de videnskabelige konklusioner vedrørende lithium er CMDh af den opfattelse, at forholdet mellem fordele og risici ved lægemidlet/lægemidlerne, der indeholder lithium, er uændret med forbehold af de foreslåede ændringer af produktinformationen.

CMDh anbefaler, at betingelserne i markedsføringstilladelsen/markedsføringstilladelserne ændres.

Bilag II

Ændringer af produktinformationen for det eller de nationalt godkendte lægemidler

Ændringer, der skal medtages i de relevante afsnit af produktinformationen (ny tekst understreget og med fed skrift, slettet tekst gennemstreget)

Resumé af produktets egenskaber

- Afsnit 4.4

En advarsel bør ændres som følger:

"...

Brugadas syndrom

Lithium kan afsløre eller forværre Brugadas syndrom, som er en arvelig sygdom i hjertets natriumkanal med karakteristiske EKG-forandringer (højresidigt grenblok og forhøjelse af ST-segmentet i de højre prækordiale afledninger), hvilket kan forårsage hjertestop eller pludselig død. Lithium anbefales ikke hos patienter med kendt Brugadas syndrom eller en familiær anamnese med Brugadas syndrom. Hos patienter med en familiær anamnese med hjertestop eller pludselig død bør der udvises forsigtighed.

..."

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkning bør tilføjes under SOC Hjertesygdomme med en hyppighed, der **Ikke kendt:**

Brugadas syndrom (afsløring/forværring)

Indlægsseddel

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen, før du tager X

"...

Hvis du har en sygdom, der kaldes Brugadas syndrom (en arvelig sygdom, som påvirker hjertet), eller hvis nogen i din familie har haft Brugadas syndrom eller hjertestop eller pludselig er død.

..."

Afsnit 4. Mulige bivirkninger

"...

Hyppighed **ikke kendt:**

Afsløring og/eller forværring af Brugadas syndrom (et arveligt syndrom, som påvirker hjertet)

..."

Hvis den nuværende ordlyd er strengere, bør den bibeholdes.

Resumé af produktets egenskaber

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes under SOC ' Det endokrine system ':

"...

Det endokrine system: ... hypercalcæmi <hyppighed **Meget almindelig**>, hyperparathyroidisme, parathyroideaadenom, parathyroideaahyperplasi <hyppighed **ikke kendt**>

..."

Indlægsseddel

Afsnit 4. Mulige bivirkninger

"...

Meget almindelig

- **for meget calcium i blodet.**

Ikke kendt:

- **Hyperparathyroidisme (når biskjoldbruskkirtlerne producerer for meget parathyroideaahormon, hvilket øger calciumniveauet i blodet).**

- **Forøget størrelse af biskjoldbruskkirtlerne.**

- **Parathyroideaadenom (en godartet biskjoldbruskkirteltumor, som ikke er kræft).**

..."

Resumé af produktets egenskaber

- Afsnit 4.5

En interaktion bør ændres som følger:

"...

Topiramat

Hos raske frivillige blev der observeret en reduktion (18 % for AUC) i systemisk eksponering for lithium ved samtidig administration af topiramat 200 mg/dag. Hos patienter med bipolar sygdom var lithiums farmakokinetik upåvirket under behandling med topiramat i doser på 200 mg/dag; der blev imidlertid observeret en forøgelse i systemisk eksponering (26 % for AUC) efter topiramatdoser på op til 600 mg/dag. Der er blevet rapporteret om lithium-toksicitet ved samtidig administration af topiramat. Lithium-niveauet skal overvåges nøje under samtidig administration af topiramat.

..."

Indlægsseddel

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Brug af anden medicin sammen med X

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager:

"...

Topiramat (bruges til behandling af epilepsi eller migræne)

..."

Resumé af produktets egenskaber

- Afsnit 4.4

En advarsel bør ændres som følger:

"...

Hos patienter, der har modtaget kirurgisk behandling af svær overvægt kan det være nødvendigt med en lavere dosis lithium. På grund af risikoen for lithium toksicitet skal lithium niveauet i blodet monitoreres indtil vægten er stabiliseret

..."

Indlægsseddel

Afsnit 2. Det skal du vide, før du begynder at tage X

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du:

"...

Planlægger eller allerede har modtaget vægttabs kirurgi, da en lavere dosis lithium kan være påkrævet. Din læge vil overvåge niveauet af lithium i dit blod og justere din dosis i overensstemmelse hermed

..."

Resumé af produktets egenskaber

- Afsnit 4.8

Følgende bivirkninger bør tilføjes under SOC 'Hud og subkutane væv' med hyppigheden **Ikke kendt:**

DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms - lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer)

Indlægsseddel

Afsnit 4 - Mulige bivirkninger

Hyppighed **Ikke kendt:**

Udbredt udslæt, høj kropstemperatur, forhøjede leverenzymmer, unormale blodværdier (eosinofili), forstørrede lymfeknuder og involvering af andre kropsorganer

(lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer, som også er kendt som DRESS eller overfølsomhedsreaktion over for lægemidler). Stop med at bruge <X>, hvis du får disse symptomer, og kontakt din læge eller søg omgående lægehjælp.

Bilag III

Tidsplan for gennemførelsen af denne holdning

Tidsplan for implementering af denne indstilling

Vedtagelse af CMDh's indstilling:	CMDh-møde April 2024
Oversættelser af bilagene for indstillingen fremsendes til de nationale myndigheder:	9.juni 2024
Indstillingen implementeres i medlemsstaterne (indehaveren af markedsføringstilladelsen indsender variationsansøgning):	8. August 2024