

Anhang I

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen und Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Lithium wurden folgende wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gezogen:

In Anbetracht der verfügbaren Daten zu "*Brugada-Syndrom*" aus Spontanberichten, die in drei Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang, eine positive De-Challenge und/oder eine Re-Challenge aufweisen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Lithium und dem Brugada-Syndrom für zumindest eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für lithiumhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über "*Hyperparathyreoidismus*", "*Hyperkalzämie*", "*Nebenschilddrüsenadenom*" und "*Nebenschilddrüsenhyperplasie*" aus der Literatur und Spontanberichten, die in einigen Fällen eine positive De-Challenge und/oder Re-Challenge aufweisen, und angesichts eines plausiblen Wirkmechanismus hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Lithium und "*Hyperparathyreoidismus*", "*Hyperkalzämie*", "*Parathormonadenom*" und "*Parathormonhyperplasie*" für zumindest eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für lithiumhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über "*Arzneimittelwechselwirkungen mit Topiramate*" aus der Literatur, die in drei Fällen einen engen zeitlichen Zusammenhang und eine positive De-Challenge, hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat eine Arzneimittelwechselwirkung zwischen Lithium und Topiramate für zumindest eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für lithiumhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten zur "*Lithiumtoxizität nach bariatrischen Operationen*" aus der Literatur, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in 12 Fällen, und angesichts eines plausiblen Mechanismus hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Lithium und Toxizität nach bariatrischen Operationen für zumindest eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für lithiumhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

In Anbetracht der verfügbaren Daten über "*Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)*" aus Spontanberichten und der Literatur, einschließlich eines engen zeitlichen Zusammenhangs in sechs Fällen, von denen zwei Fälle mit positiver De-Challenge nach korrigierender Behandlung und positiver Re-Challenge auftraten, hält der federführende PRAC-Mitgliedstaat einen kausalen Zusammenhang zwischen Lithium und "*Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen*" für zumindest eine begründete Möglichkeit. Der federführende PRAC-Mitgliedstaat kam zu dem Schluss, dass die Produktinformationen für lithiumhaltige Arzneimittel entsprechend geändert werden sollten.

Nach Überprüfung der Empfehlung des PRAC stimmt die CMDh den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen und der Begründung der Empfehlung des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Die CMDh ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Lithium der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Lithium enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformationen, unverändert ist.

Die CMDh empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigungen für das Inverkehrbringen zu ändern.

Anhang II

Änderungen der Produktinformationen der national zugelassenen Arzneimittel

In die entsprechenden Abschnitte der Produktinformationen aufzunehmende Änderungen (neuer Text ist **unterstrichen und fett**, gelöschter Text ist durchgestrichen)

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Eine Warnung sollte wie folgt geändert werden:

"...

Brugada-Syndrom

Lithium kann ein Brugada-Syndrom, eine erbliche Erkrankung des kardialen Natriumkanals mit charakteristischen EKG-Veränderungen (Rechtsschenkelblock und ST-Hebung in den rechtspräkordialen Ableitungen), demaskieren oder verschlimmern, was zu Herzstillstand oder plötzlichem Herztod führen kann. Lithium wird bei Patienten mit bekanntem Brugada-Syndrom oder Brugada-Syndrom in der Familienanamnese nicht empfohlen. Bei Patienten mit Herzstillstand oder plötzlichem Herztod in der Familienanamnese ist Vorsicht geboten.

..."

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten unter dem SOC Herzerkrankungen mit einer unbekanntenen Häufigkeit **Nicht bekannt:**

Brugada-Syndrom (Demaskierung/Verschlimmerung)

Beipackzettel

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt, bevor Sie X einnehmen

"...

Wenn bei Ihnen eine Erkrankung vorliegt, die als Brugada-Syndrom bezeichnet wird (eine erbliche Herzerkrankung), oder wenn in Ihrer Familie bereits das Brugada-Syndrom, Herzstillstand oder plötzlicher Herztod aufgetreten ist.

..."

Abschnitt 4. Mögliche Nebenwirkungen

"...

Häufigkeit nicht bekannt:

• Demaskierung und/oder Verschlimmerung des Brugada-Syndroms (einer erblichen Herzerkrankung)

..."

Wenn die bestehende Formulierung strenger ist, sollte sie beibehalten werden.

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten in das SOC "Endokrine Störungen" aufgenommen werden:

"...

*Endokrine Störungen: ... **Hyperkalzämie** <Häufigkeit **sehr häufig**>, **Hyperparathyreoidismus**, **Nebenschilddrüsenadenom**, **Nebenschilddrüsenhyperplasie** <Häufigkeit **Nicht bekannt**>*

..."

Beipackzettel

Abschnitt 4. Mögliche Nebenwirkungen

"...

Sehr Häufig

- **zu viel Kalzium im Blut.**

Häufigkeit nicht bekannt:

- **Hyperparathyreoidismus (wenn die Nebenschilddrüsen zu viel Parathormon produzieren, wodurch sich der Kalziumspiegel im Blut erhöht).**
- **Vergrößerung der Nebenschilddrüsen.**
- **Nebenschilddrüsenadenom (ein nicht krebsartiger Tumor).**

..."

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.5

Eine Interaktion sollte wie folgt geändert werden:

"...

Topiramat

Bei gesunden Probanden wurde bei gleichzeitiger Gabe von Topiramat 200 mg/Tag eine Reduktion (18 % der AUC) der systemischen Lithiumexposition beobachtet. Bei Patienten mit bipolarer Störung blieb die Pharmakokinetik von Lithium während der Behandlung mit Topiramat in Dosen von 200 mg/Tag unverändert; jedoch wurde nach Topiramat-Dosen von bis zu 600 mg/Tag ein Anstieg der systemischen Exposition beobachtet (26 % der AUC). Es liegen Berichte über Lithiumtoxizität bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat vor. Die Lithiumspiegel sollten bei gleichzeitiger Gabe mit Topiramat engmaschig überwacht werden.

..."

Beipackzettel

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Einnahme von X zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie Folgendes einnehmen:

"...

Topiramat (zur Behandlung von Epilepsie oder Migräne)

..."

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.4

Eine Warnung sollte wie folgt geändert werden:

"...

Bei Patienten, die sich einer bariatrischen Operation unterzogen haben, kann eine niedrigere Erhaltungsdosis von Lithium erforderlich sein. Aufgrund des Risikos einer Lithiumtoxizität sollte die Lithiumspiegel bis zur Stabilisierung des Körpergewichts engmaschig überwacht werden.

..."

Beipackzettel

Abschnitt 2. Was sollten Sie vor der Einnahme von X beachten?

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie:

"...

eine Operation zur Gewichtsabnahme planen oder sich bereits einer solchen Operation unterzogen haben, da eine niedrigere Lithiumdosis erforderlich sein kann. Ihr Arzt wird den Lithiumspiegel in Ihrem Blut überwachen und Ihre Dosis entsprechend anpassen.

..."

Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels

- Abschnitt 4.8

Die folgenden Nebenwirkungen sollten mit *einer nicht bekannten Häufigkeit* unter dem SOC

"Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes"**Nicht bekannt:**

Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)

Beipackzettel

Abschnitt 4 – Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Häufigkeit **nicht bekannt:**

Großflächiger Hautausschlag, hohe Körpertemperatur, erhöhte Leberenzyme, veränderte Blutwerte (Eosinophilie), vergrößerte Lymphknoten und Beteiligung anderer Körperorgane (Arzneimittlexanthem mit Eosinophilie und systemischen Symptomen bzw. DRESS). Hören

Sie auf, <X> aufzunehmen, wenn bei Ihnen diese Symptome auftreten, und wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt oder suchen Sie umgehend einen Arzt auf.

Anhang III

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Zeitplan für die Umsetzung dieser Stellungnahme

Annahme der Stellungnahme der CMDh:	April 2024
Übermittlung der Übersetzungen der Anhänge der Stellungnahme an die zuständigen nationalen Behörden:	09.06.2024
Umsetzung der Stellungnahme durch die Mitgliedstaaten (Einreichung der Variation bzw. Änderungsanzeige durch den Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen):	08.08.2024