

Παράρτημα Ι

**Επιστημονικά συμπεράσματα και λόγοι για την τροποποίηση των όρων της(των) άδειας(-
ών) κυκλοφορίας**

Επιστημονικά συμπεράσματα

Λαμβανομένης υπόψη της έκθεσης αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την/τις ΕΠΠΑ για το λίθιο, τα επιστημονικά συμπεράσματα είναι τα εξής:

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με το «*σύνδρομο Brugada*» από αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένων, σε τρεις περιπτώσεις, στενής χρονικής σχέσης, θετικής απόκρισης στη διακοπή χορήγησης φαρμάκου και/ή εκ νέου πρόκλησης, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ λιθίου και συνδρόμου Brugada αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν λίθιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με τον «*υπερπαραθυρεοειδισμό*», την «*υπερασβεστιαμία*», το «*αδένωμα παραθυρεοειδούς*» και την «*υπερπλασία του παραθυρεοειδούς*» από τη βιβλιογραφία και αυθόρμητες αναφορές, συμπεριλαμβανομένης σε ορισμένες περιπτώσεις θετικής απόκρισης στη διακοπή χορήγησης φαρμάκου και/ή εκ νέου πρόκλησης, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού δράσης, το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ λιθίου και «*υπερπαραθυρεοειδισμού*», «*υπερασβεστιαμίας*», «*αδενώματος παραθυρεοειδούς*» και «*υπερπλασία του παραθυρεοειδούς*» είναι τουλάχιστον μια λογική πιθανότητα. Το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν λίθιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την «*αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου με τοπιραμάτη*» από τη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης σε τρεις περιπτώσεις στενής χρονικής σχέσης και θετικής απόκρισης στη διακοπή χορήγησης φαρμάκου, το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC θεωρεί ότι η αλληλεπίδραση φαρμάκου-φαρμάκου μεταξύ λιθίου και τοπιραμάτης αποτελεί τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν λίθιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την «*τοξικότητα λιθίου μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση*» από τη βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης σε 12 περιπτώσεις στενής χρονικής σχέσης, και ενόψει ενός εύλογου μηχανισμού, το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ λιθίου και τοξικότητας μετά από βαριατρική χειρουργική επέμβαση είναι τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν λίθιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Λαμβάνοντας υπόψη τα διαθέσιμα δεδομένα σχετικά με την «*αντίδραση φαρμάκου με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms -DRESS)*» από αυθόρμητες αναφορές και βιβλιογραφία, συμπεριλαμβανομένης στενής χρονικής σχέσης σε έξι περιπτώσεις, εκ των οποίων δύο περιπτώσεις ήταν με θετική απόκριση στη διακοπή χορήγησης του φαρμάκου μετά από διορθωτική θεραπεία και θετική εκ νέου πρόκληση, το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC θεωρεί ότι η αιτιώδης σχέση μεταξύ λιθίου και «*φαρμακευτικής αντίδρασης με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα*» είναι τουλάχιστον εύλογη πιθανότητα. Το επικεφαλής κράτος μέλος της PRAC κατέληξε στο συμπέρασμα ότι οι πληροφορίες προϊόντος για τα προϊόντα που περιέχουν λίθιο θα πρέπει να τροποποιηθούν αναλόγως.

Μετά την εξέταση της σύστασης της PRAC, η CMDh συμφωνεί με τα γενικά συμπεράσματα και τους λόγους σύστασης της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά συμπεράσματα για το λίθιο, η CMDh είναι της γνώμης ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου του φαρμάκου ή των φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν λίθιο παραμένει αμετάβλητη, με την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος

Η CMDh συνιστά να τροποποιηθούν οι όροι της(των) άδειας(-ών) κυκλοφορίας.

Παράρτημα ΙΙ

Τροποποιήσεις των πληροφοριών προϊόντος του(των) εγκεκριμένου(-ων) σε εθνικό επίπεδο φαρμάκου(-ων)

Τροποποιήσεις που πρέπει να περιλαμβάνονται στα σχετικά τμήματα των πληροφοριών προϊόντος (νέο κείμενο υπογραμμισμένο και με έντονους χαρακτήρες, διαγραμμένο κείμενο)

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Το τμήμα 4.4

Η προειδοποίηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

"...

Σύνδρομο Brugada

Το λίθιο μπορεί να αποκαλύψει ή να επιδεινώσει το σύνδρομο Brugada, μια κληρονομική νόσο του καρδιακού διαύλου νατρίου με χαρακτηριστικές μεταβολές στο ΗΚΓ (αποκλεισμός δεξιού σκέλους και ανάσπαση του τμήματος ST στις δεξιές προκάρδιες απαγωγές), η οποία μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανακοπή ή αιφνίδιο θάνατο. Το λίθιο δεν συνιστάται σε ασθενείς με γνωστό σύνδρομο Brugada ή οικογενειακό ιστορικό συνδρόμου Brugada. Συνιστάται προσοχή σε ασθενείς με οικογενειακό ιστορικό καρδιακής ανακοπής ή αιφνίδιου θανάτου.

..."

- Το τμήμα 4.8

Η ακόλουθη ανεπιθύμητη ενέργεια θα πρέπει να προστίθεται στο πλαίσιο του SOC Καρδιακές διαταραχές με συχνότητα **Μη γνωστής συχνότητας:**

Σύνδρομο Brugada (αποκάλυψη/επιδείνωση)

Φύλλο οδηγιών χρήσης

Τμήμα 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Απευθυνθείτε στον γιατρό σας προτού πάρετε το X

"...

Εάν έχετε μια πάθηση που ονομάζεται σύνδρομο Brugada (ένα κληρονομικό σύνδρομο που επηρεάζει την καρδιά) ή εάν κάποιος στην οικογένειά σας είχε σύνδρομο Brugada ή υπέστη καρδιακή ανακοπή ή αιφνίδιο θάνατο.

..."

Τμήμα 4. Πιθανές παρενέργειες

"...

Η συχνότητα δεν είναι γνωστή: ●
Αποκάλυψη ή/και επιδείνωση συνδρόμου Brugada (ένα κληρονομικό σύνδρομο που επηρεάζει την καρδιά)

..."

Εάν η υπάρχουσα διατύπωση είναι αυστηρότερη, θα πρέπει να διατηρηθεί.

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Το τμήμα 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστεθούν στο πλαίσιο της SOC «Ενδοκρινικές διαταραχές»:

"...

Ενδοκρινικές διαταραχές: ... υπερασβεστιαϊμία <Πολύ συχνές >, υπερπαραθυρεοειδισμός, παραθυρεοειδικό αδένωμα, παραθυρεοειδής υπερπλασία <Μη γνωστής συχνότητας>

..."

φυλλο οδηγιων χρησησ

Τμήμα 4. Πιθανές παρενέργειες

"...

Πολύ συχνές

- πάρα πολύ ασβέστιο στο αίμα σας.

Η συχνότητα δεν είναι γνωστή:

- Υπερπαραθυρεοειδισμός (όταν οι παραθυρεοειδείς αδένες παράγουν υπερβολική ποσότητα παραθορμόνης, η οποία αυξάνει τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα).
- Αυξημένο μέγεθος των παραθυρεοειδών αδένων.
- Παραθυρεοειδικό αδένωμα (ένας μη καρκινικός όγκος).

..."

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Το τμήμα 4.5

Μια αλληλεπίδραση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

"...

Τοπιραμάτη

Σε υγιείς εθελοντές, παρατηρήθηκε μείωση (18% για την AUC) της συστηματικής έκθεσης για το λίθιο κατά τη διάρκεια συγχορήγησης με τοπιραμάτη 200 mg/ημέρα. Σε ασθενείς με διπολική διαταραχή, η φαρμακοκινητική του λιθίου δεν επηρεάστηκε κατά τη διάρκεια της θεραπείας με τοπιραμάτη σε δόσεις των 200 mg/ημέρα. Ωστόσο, παρατηρήθηκε αύξηση της συστηματικής έκθεσης (26% για την AUC) μετά από δόσεις τοπιραμάτης έως 600 mg/ημέρα. Έχουν υπάρξει αναφορές τοξικότητας του λιθίου όταν συγχορηγείται με τοπιραμάτη. Τα επίπεδα λιθίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά όταν συγχορηγείται με τοπιραμάτη.

..."

φυλλο οδηγιων χρησησ

Τμήμα 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Άλλα φάρμακα και X

Ενημερώστε τον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε:

"...

Τοπιραμάνη (χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της επιληψίας ή της ημικρανίας)

..."

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Το τμήμα 4.4

Η προειδοποίηση θα πρέπει να τροποποιηθεί ως εξής:

"...

Σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε βαριατρική χειρουργική επέμβαση, ενδέχεται να απαιτείται χαμηλότερη δόση συντήρησης λιθίου. Τα επίπεδα λιθίου θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά λόγω του κινδύνου τοξικότητας του λιθίου έως ότου σταθεροποιηθεί το βάρος.

..."

φυλλο οδηγιών χρησης

Τμήμα 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν πάρετε το X

Απευθυνθείτε στον γιατρό ή τον φαρμακοποιό σας εάν:

"...

Προγραμματίζετε ή έχετε ήδη υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση απώλειας βάρους, καθώς μπορεί να απαιτείται χαμηλότερη δόση λιθίου. Ο γιατρός σας θα παρακολουθεί τα επίπεδα λιθίου στο αίμα σας και θα προσαρμόζει ανάλογα τη δόση σας

..."

Περίληψη των χαρακτηριστικών του προϊόντος

- Το τμήμα 4.8

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες θα πρέπει να προστίθενται στο πλαίσιο της SOC «Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού» με συχνότητα **Μη γνωστής συχνότητας:**

Αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα (σύνδρομο DRESS)

φυλλο οδηγιών χρησης

Τμήμα 4 – Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Μη γνωστή **Η συχνότητα δεν είναι γνωστή:**

Εκτεταμένο εξάνθημα, υψηλή θερμοκρασία σώματος, αυξήσεις ηπατικών ενζύμων,

αιματολογικές ανωμαλίες (ηωσινοφιλία), διογκωμένοι λεμφαδένες και συμμετοχή άλλων οργάνων του σώματος (αντίδραση σε φάρμακο με ηωσινοφιλία και συστηματικά συμπτώματα που είναι επίσης γνωστή ως σύνδρομο DRESS ή σύνδρομο υπερευαισθησίας σε φάρμακο). Σταματήστε να χρησιμοποιείτε το <X> εάν αναπτύξετε αυτά τα συμπτώματα και επικοινωνήστε με τον γιατρό σας ή αναζητήστε αμέσως ιατρική βοήθεια.

Παράρτημα ΙΙΙ

Χρονοδιάγραμμα για την υλοποίηση αυτής της θέσης

8 Αυγούστου 2024

Adoption of CMDh position:	April CMDh meeting
Transmission to National Competent Authorities of the translations of the annexes to the position:	9 June 2024
Implementation of the position by the Member States (submission of the variation by the Marketing Authorisation Holder):	8 August 2024