

Anexo I

**Conclusiones científicas y motivos de la modificación de los términos de la(s)
autorización(es) de comercialización**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta el informe de evaluación del Comité de Evaluación de Riesgos Políticos (PRAC) sobre el PSUR(s) para el litio, las conclusiones científicas son las siguientes:

A la vista de los datos disponibles sobre el «síndrome de *Brugada*» procedentes de notificaciones espontáneas, que incluyen en tres casos una estrecha relación temporal, una retirada positiva de la provocación o una nueva provocación, y a la vista de un mecanismo de acción plausible, el Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) considera que una relación causal entre el litio y el síndrome de *Brugada* es, como mínimo, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen litio debía modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre «*hiperparatiroidismo*», «*hipercalcemia*», «*adenoma paratiroideo*» e «*hiperplasia paratiroidea*» procedentes de la bibliografía y de los informes espontáneos, incluido en algunos casos una retirada o una nueva impugnación positivas, y a la vista de un mecanismo de acción plausible, el Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) considera que existe una relación causal entre el litio y el «*hiperparatiroidismo*», la «*hipercalcemia*», el «*adenoma paratiroideo*» y «*La hiperplasia paratiroidea* es al menos una posibilidad razonable. El Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen litio debía modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre la «*interacción farmacológica con el topiramato*» en la bibliografía, que incluyen en tres casos una estrecha relación temporal y una desimpugnación positiva, el Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos Políticos considera que una interacción farmacológica entre el litio y el topiramato es, como mínimo, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen litio debía modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre la «*toxicidad del litio tras la cirugía bariátrica*» de la bibliografía, incluida en 12 casos una estrecha relación temporal, y a la vista de un mecanismo plausible, el Estado miembro principal del PRAC considera que una relación causal entre el litio y la toxicidad tras la cirugía bariátrica es, al menos, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen litio debía modificarse en consecuencia.

A la vista de los datos disponibles sobre la «*reacción a medicamentos con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)*» procedentes de informes y publicaciones espontáneos, incluida una estrecha relación temporal en seis casos, de los cuales dos casos fueron con una desprovocación positiva tras el tratamiento correctivo y una nueva provocación positiva, el Estado miembro principal del PRAC considera que una relación causal entre el litio y la «*reacción farmacológica con eosinofilia y síntomas sistémicos*» es, al menos, una posibilidad razonable. El Estado miembro principal del Comité de Evaluación de Riesgos (PRAC) llegó a la conclusión de que la información sobre los productos que contienen litio debía modificarse en consecuencia.

Habiendo examinado la recomendación del PRAC, el CMDh está de acuerdo con las conclusiones generales del PRAC y los fundamentos de la recomendación.

Motivos de la modificación de los términos de la(s) autorización(es) de comercialización

Sobre la base de las conclusiones científicas relativas al litio, la CMDh opina que la relación beneficio-riesgo de los medicamentos que contienen litio no se modifica, sin perjuicio de los cambios propuestos en la información sobre el producto

La CMDh recomienda que se modifiquen los términos de la(s) autorización(es) de comercialización.

Anexo II

Modificaciones de la información sobre el producto o medicamentos autorizados a nivel nacional

Modificaciones que deben incluirse en las secciones pertinentes de la información sobre el producto (nuevo texto **subrayado y en negrita**, tachado el texto suprimido)

Resumen de las características del producto

- Sección 4.4

La advertencia debe modificarse de la siguiente manera:

"...

Síndrome de Brugada

El litio puede desenmascarar o agravar el síndrome de Brugada, una enfermedad hereditaria del canal cardíaco de sodio con alteraciones características del ECG (bloqueo de la rama derecha del haz de His y elevación del segmento ST en las derivaciones precordiales derechas), que puede provocar parada cardíaca o muerte súbita. El litio no se recomienda en pacientes con síndrome de Brugada conocido o antecedentes familiares de síndrome de Brugada. Se debe proceder con precaución en pacientes con antecedentes familiares de parada cardíaca o muerte súbita.

..."

- Sección 4.8

A esto hay que añadir la siguiente reacción adversa en el SOC Trastornos cardíacos con una

Frecuencia no conocida:

Síndrome de Brugada (desenmascaramiento/empeoramiento)

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de tomar X

"...

Si tiene una enfermedad llamada síndrome de Brugada (un síndrome hereditario que afecta al corazón), o si alguien de su familia ha tenido síndrome de Brugada, parada cardíaca o muerte súbita.

..."

Sección 4. Posibles efectos adversos

"...

Frecuencia **no conocida:**

Desenmascaramiento o empeoramiento del síndrome de Brugada (un síndrome hereditario que afecta al corazón)

..."

Si la redacción actual es más estricta, debe mantenerse.

Resumen de las características del producto

- Sección 4.8

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos endocrinos»:

"...

Trastornos endocrinos: ... **Hipercalcemia** <frecuencia **muy frecuente**>, **hiperparatiroidismo, adenoma paratiroideo, hiperplasia paratiroidea** <frecuencia **no conocida**>

..."

Prospecto

Sección 4. Posibles efectos adversos

"...

Frecuencia muy frecuente:

- **demasiada cantidad de calcio en la sangre.**

Frecuencia no conocida:

- **Hiperparatiroidismo (cuando las glándulas paratiroideas producen demasiada hormona paratiroidea, que eleva las concentraciones de calcio en la sangre).**
- **Mayor tamaño de las glándulas paratiroideas.**
- **Adenoma paratiroideo (un tumor no canceroso).**

..."

Resumen de las características del producto

- Sección 4.5

Una interacción debe modificarse de la siguiente manera:

"...

Topiramato

Topiramato

En voluntarios sanos, se observó una reducción (18 % para el AUC) de la exposición sistémica al litio durante la administración concomitante con 200 mg/día de topiramato. En pacientes con trastorno bipolar, la farmacocinética del litio no se vio afectada durante el tratamiento con topiramato en dosis de 200 mg/día; no obstante, se observó un aumento de la exposición sistémica (26 % para el AUC) después de la administración de topiramato en dosis de hasta 600 mg/día. Se han notificado casos de toxicidad por litio al administrarse de forma simultánea con topiramato. Se debe hacer un seguimiento estrecho de las concentraciones de litio cuando se coadministra con topiramato.

..."

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Uso de X con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando:

"...

Topiramato (utilizado para tratar la epilepsia o la migraña)

..."

Resumen de las características del producto

- Sección 4.4

La advertencia debe modificarse de la siguiente manera:

"...

En pacientes que se han sometido a cirugía bariátrica, puede que sea necesaria una dosis menor de litio como mantenimiento. Se debe hacer un seguimiento estricto de las concentraciones de litio debido al riesgo de toxicidad por litio hasta que el peso se haya estabilizado.

..."

Prospecto

Sección 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar X

Consulte a su médico o farmacéutico si:

"...

Está pensando en hacerse, o ya le han hecho, una operación para perder peso, ya que puede que necesite una dosis menor de litio. Su médico le hará un seguimiento de las concentraciones de litio en la sangre y le ajustará la dosis en consecuencia.

..."

Resumen de las características del producto

- Sección 4.8

Deben añadirse las siguientes reacciones adversas en el SOC «Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo» con una **Frecuencia no conocida:**

Reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos (RMESS)

Prospecto

Sección 4 – Posibles efectos adversos

Frecuencia **no conocida:**

Erupción generalizada, fiebre, elevaciones de las enzimas hepáticas, anomalías en la sangre (eosinofilia), adenopatías y afectación de otros órganos del cuerpo (reacción medicamentosa con eosinofilia y síntomas sistémicos, que también recibe el nombre de RMESS o síndrome de hipersensibilidad inducida por medicamentos). Deje de usar <X> si presenta estos síntomas y póngase en contacto con su médico o solicite atención médica de inmediato.

Anexo III

Calendario para la implementación de esta posición

Adopción del dictamen del CMDh	Reunión de CMDh de abril
Envío a las Autoridades Nacionales Competentes de las traducciones de los anexos del dictamen:	9 junio 2024
Implementación del dictamen por los Estados Miembros (presentación de la variación por parte del Titular de la Autorización de Comercialización):	8 Agosto 2024