

I lisa

Teaduslikud järeldused ja müügiloa tingimuste muutmise põhjused

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet liitiumi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on teaduslikud järeldused järgmised:

Võttes arvesse spontaansetest teadetest saadud kättesaadavaid andmeid *Brugada sündroomi* kohta, sealhulgas kolmel juhul tihedat ajalist seost, positiivset vaidlustamist ja/või uuesti vaidlustamist, ning usutavat toimemehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik, et liitiumi ja Brugada sündroomi vaheline põhjuslik seos on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik jõudis järeldusele, et liitiumi sisaldavate toodete tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Võttes arvesse kirjandusest ja spontaansetest teadetest saadud kättesaadavaid andmeid *hüperparatüreoidismi, hüperkaltseemia, kõrvalkilpnäärme adenoomi ja kõrvalkilpnäärme hüperplaasia* kohta, sealhulgas mõnel juhul positiivset vaidlustamist ja/või uuesti vaidlustamist, ning pidades silmas usutavat toimemehhanismi, võtab ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik arvesse põhjuslikku seost liitiumi ja "*hüperparatüreoidismi*", "*hüperkaltseemia*", "*kõrvalkilpnäärme adenoomi*" ja "*vahelKõrvalkilpnäärme hüperplaasia*" on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik jõudis järeldusele, et liitiumi sisaldavate toodete tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Võttes arvesse kirjandusest saadud andmeid *uimasti ja uimasti koostoime kohta topiramaadiga*, sealhulgas kolmel juhul tihedat ajalist seost ja positiivset vaidlustamist, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik, et liitiumi ja topiramaadi vaheline koostoime uimasti ja uimastite vahel on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik jõudis järeldusele, et liitiumi sisaldavate toodete tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Võttes arvesse kirjandusest saadud kättesaadavaid andmeid *liitiumi toksilisuse kohta bariaatrilise operatsiooni tulemusel*, sealhulgas 12 juhul tihedat ajalist seost, ning pidades silmas usutavat mehhanismi, leiab ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik, et põhjuslik seos liitiumi ja bariaatrilise operatsiooni järgse toksilisuse vahel on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik jõudis järeldusele, et liitiumi sisaldavate toodete tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Võttes arvesse spontaansetest teadetest ja kirjandusest saadud kättesaadavaid andmeid eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsiooni (DRESS) kohta, sealhulgas tihedat ajalist seost kuuel juhul, millest kahel juhul oli positiivne mõju leevendamine pärast korrigeerivat ravi ja positiivne uuesti vaidlustamine, leiab ravimiohutuse riskihindamise juhtiv liikmesriik, et põhjuslik seos liitiumi ja "eosinofiiliaga ravimi reaktsiooni ja süsteemsete sümptomitega" vahel on vähemalt mõistlik võimalus. Ravimiohutuse riskihindamise komitee juhtiv liikmesriik jõudis järeldusele, et liitiumi sisaldavate toodete tootekirjeldust tuleks vastavalt muuta.

Pärast ravimiohutuse riskihindamise komitee soovitusel läbivaatamist nõustub CMDh ravimiohutuse riskihindamise komitee üldiste järelduste ja soovitusel põhjendustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise põhjused

Liitiumi käsitlevate teaduslike järelduste põhjal on CMDh arvamusel, et liitiumi sisaldava(te) ravimi(te) kasulikkuse ja riski suhe ei muutu, kui ravimikirjelduse kavandatavatest muudatustest ei tulene teisiti

CMDh soovib müügiloa (müügilubade) tingimusi muuta.

II lisa

Riikliku müügiloaga ravimi(te) tootekirjelduse muudatused

Tootekirjelduse asjakohastesse jagudesse lisatavad muudatused (uus tekst on alla joonitud ja paksus kirjas, välja jäetud tekst kriipsutatakse läbi)

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jagu 4.4

Hoiatust tuleks muuta järgmiselt:

"...

Brugada sündroom

Liitium võib tuua esile või süvendada Brugada sündroomi, mis on pärilik südame naatriumkanali haigus, mille korral esinevad iseloomulikud muutused EKG-s (Hisi kimbu parema sääre blokaad ja ST-segmendi elevatsioon parempoolsetes rindkere lülitustes), mis võib põhjustada südame seiskumist või äkksurma. Teadaoleva või perekonnas esineva Brugada sündroomiga patsientidel ei ole soovitatav liitiumi kasutada. Patsientide puhul, kellel on perekonnas esinenud südame seiskumist või äkksurma, tuleb olla ettevaatlik.

..."

- Jagu 4.8

Südame mürgistuse standardravi alla tuleb lisada järgmine kõrvaltoime sagedusega **teadmata**:

Brugada sündroom (väljendumine/süvenemine)

Infoleht

2. jagu. Mida on vaja teada enne X võtmist

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne X võtmist pidage nõu oma arstiga

"...

Kui teil on või kellelgi teie perekonnas on esinenud seisund, mida nimetatakse Brugada sündroomiks (südant kahjustav pärilik sündroom), südame seiskumine või äkksurm.

..."

4. jagu. Võimalikud kõrvaltoimed

"...

Esinemissagedus teadmata:

Brugada sündroomi (südant kahjustav pärilik sündroom) väljendumine ja/või süvenemine

..."

Kui praegune sõnastus on rangem, tuleks see säilitada.

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jagu 4.8

Sisesekretoonisüsteemi "Endokriinsüsteemi häired" alla tuleks lisada järgmised kõrvaltoimed:

"...

Endokriinsüsteemi häired: ... **hüperkaltsëemia** <esinemissagedus **Väga sage**>, **hüperparatüreoos, kõrvalkilpnäärme adenoom, kõrvalkilpnäärme hüperplaasia** <sagedus **teadmata**>

..."

Infoleht

4. jagu. Võimalikud kõrvaltoimed

"...

Esinemissagedus väga sage

- **vere liiga kõrge kaltsiumisisaldus.**

Esinemissagedus teadmata:

- **Hüperparatüreoos (kui kõrvalkilpnäärmed produtseerivad liiga palju parathormooni, mis suurendab vere kaltsiumisisaldust).**
- **Kõrvalkilpnäärmete suurenemine.**
- **Kõrvalkilpnäärme adenoom (healoomuline kasvaja).**

..."

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jagu 4.5

Koostoimet tuleks muuta järgmiselt:

"...

Topiramaat

Tervetel vabatahtlikel on topiramaadi samaaegsel manustamisel 200 mg ööpäevas täheldatud liitiumi süsteemse kontsentratsiooni vähenemist (AUC põhjal 18%). Bipolaarse häirega patsientidel ravi topiramaadiga annustes 200 mg ööpäevas liitiumi farmakokineetikat ei mõjutanud; kuid pärast topiramaadi annuste kuni 600 mg ööpäevas manustamist täheldati süsteemse kontsentratsiooni suurenemist (AUC põhjal 26%). Liitiumi samaaegsel manustamisel topiramaadiga on esinenud liitiumi toksilisust. Samaaegsel manustamisel topiramaadiga tuleb liitiumisisaldust hoolikalt jälgida.

..."

Infoleht

2. jagu. Mida on vaja teada enne X võtmist

Muud ravimid ja X

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate:

"...

Topiramaat (kasutatakse epilepsia või migreeni raviks)

..."

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jagu 4.4

Hoiatust tuleks muuta järgmiselt:

"...

Patsientidel, kellele on tehtud bariaatriline operatsioon, võib olla vajalik kasutada väiksemat liitiumi säilitusannust. Liitiumi toksilisuse tekkeriski tõttu tuleb liitiumisisaldust hoolikalt jälgida kuni kehakaalu stabiliseerumiseni.

..."

Infoleht

2. jagu. Mida on vaja teada enne X võtmist

Rääkige oma arstile või apteekrile, kui:

"...

Teile on kavas teha või on juba tehtud operatsioon kehakaalu vähendamiseks, sest sel juhul võib olla vajalik kasutada väiksemat liitiumi annust. Arst jälgib teie vere liitiumisisaldust ja kohandab selle järgi teie annust

..."

Ravimi omaduste kokkuvõte

- Jagu 4.8

Ravimi omaduste kokkuvõtte "Naha ja nahaaluskoe häired" alla tuleb lisada järgmised kõrvaltoimed sagedusega **teadmata**:

Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon (DRESS)

Infoleht

4. jagu - Võimalikud kõrvaltoimed

Sagedus **teadmata**:

Ülatuslik lööve, kõrge kehatemperatuur, maksaensüümide aktiivsuse suurenemine, vereanalüüsides kõrvalekalded (eosinofiilia), lümfisõlmede suurenemine ja teiste elundite haaratus (eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimireaktsioon ehk DRESS või ravimi ülitundlikkuse sündroom). Nende sümptomite tekkimisel lõpetage <X> kasutamine

ja võtke kohe ühendust oma arstiga või otsige arstiabi.

III lisa

Käesoleva seisukoha rakendamise ajakava

8. august 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