

Liite I

Tieteelliset päätelmät ja perusteet myyntiluvan ehtojen muuttamiselle

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt litiumia koskevista määräaikaisista turvallisuuskatsauksista (PSUR), tieteelliset päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot *Brugadan oireyhtymästä*, mukaan lukien kolmessa tapauksessa läheinen ajallinen suhde, haitan häviäminen lääkityksen lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) ja/tai haitan uusiutuminen lääkityksen uudelleen aloittamisen jälkeen (positive re-challenge), ja uskottava vaikutusmekanismi, lääketurvallisuuden riskinarviointia harjoittava johtava jäsenvaltio katsoo, että litiumin ja Brugadan oireyhtymän välinen syy-yhteys on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoi, että litiumia sisältävien tuotteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot "*hyperparatyreoosista*", "*hyperkalsemiasta*", "*lisäkilpirauhasen adenoomasta*" ja "*lisäkilpirauhasen hyperplasiasta*" sekä spontaanit raportit, mukaan lukien joissakin tapauksissa haitan häviäminen lääkityksen lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) ja/tai haitan uusiutuminen lääkityksen uudelleen aloittamisen jälkeen (positive re-challenge), ja koska vaikutusmekanismi on uskottava, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean johtava jäsenvaltio katsoo, että litiumin ja "*hyperparatyreoosin*", "*hyperkalsemian*", "*lisäkilpirauhasen adenooman*" ja "*lisäkilpirauhasen hyperplasian*" välinen syy-yhteys on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoi, että litiumia sisältävien tuotteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot *lääkkeiden yhteisvaikutuksista topiramaatin kanssa*, mukaan lukien kolmessa tapauksessa läheinen ajallinen suhde ja haitan häviäminen lääkityksen lopettamisen jälkeen (positive de-challenge), lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean johtava jäsenvaltio katsoo, että litiumin ja topiramaatin välinen yhteisvaikutus on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoi, että litiumia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun otetaan huomioon kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot *litiummyrkyllisyydestä bariatrisen kirurgian jälkeen*, mukaan lukien 12 tapausta, joissa oli läheinen ajallinen suhde, ja ottaen huomioon uskottava vaikutusmekanismi, lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean johtava jäsenvaltio katsoo, että litiumin ja lihavuusleikkauksen jälkeisen litiumin myrkyllisyyden välinen syy-yhteys on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoi, että litiumia sisältävien tuotteiden tuotetietoja on muutettava vastaavasti.

Kun otetaan huomioon spontaaneista raporteista ja kirjallisuudesta saatavilla olevat tiedot yleisoireisesta eosinofiilisestä oireyhtymästä (DRESS), mukaan lukien kuusi tapausta, joissa oli läheinen ajallinen suhde, joista kahdessa tapauksessa haitta hävisi lääkityksen lopettamisen jälkeen (positive de-challenge) ja haitta uusiutui lääkityksen uudelleen aloittamisen jälkeen (positive re-challenge), lääketurvallisuuden riskinarviointikomitean johtava jäsenvaltio katsoo, että litiumin ja "yleisoireisen eosinofiilisen oireyhtymän" välinen syy-yhteys on vähintään kohtuullisen mahdollinen. PRAC:n johtava jäsenvaltio katsoi, että litiumia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Arvioituaan PRAC:n suosituksen tunnustamis- ja hajautetun menettelyn koordinoitiryhmä (CMDh) on samaa mieltä PRAC:n yleisistä johtopäätöksistä ja suosituksen perusteista. **Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet**

Litiumia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella CMDh katsoo, että litiumia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino säilyy muuttumattomana, mikäli valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

CMDh suosittelee myyntiluvan/myyntilupien ehtojen muuttamista..

Liite II

Kansallisesti hyväksyttyjen lääkevalmisteiden valmistetietoja koskevat muutokset

Valmistetietojen asianmukaisiin kohtiin tehtävät muutokset (uusi teksti on alleviivattu ja lihavoitu, poistettu teksti yliviivattu)

Valmisteyhteenvedo

- Kohta 4.4

Varoitusta on muutettava seuraavasti:

"...

Brugadan oireyhtymä

Litium voi paljastaa Brugadan oireyhtymän tai pahentaa sen oireita. Brugadan oireyhtymä on perinnöllinen sydänlihassolujen ionikanavien sairaus, johon liittyy oireyhtymälle tyypillisiä sydänsähkökäyrän muutoksia (oikean puolen haarakatkos ja ST-välin nousu oikeassa rintakytkennässä), jotka voivat johtaa sydämenpysähdykseen tai äkkikuolemaan. Litiumia ei suositella potilaille, joilla on diagnosoitu Brugadan oireyhtymä tai joiden suvussa on esiintynyt Brugadan oireyhtymää. Varovaisuutta tulee noudattaa sellaisten potilaiden kohdalla, joiden suvussa on esiintynyt sydämenpysähdys tai äkkikuolema.

..."

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset pitää lisätä SOC-luokkaan sydän esiintymistiheydellä **Tuntematon:**

Brugadan oireyhtymä (paljastuminen/paheneminen)

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin otat X:ää

"...

Jos sinulla on Brugadan oireyhtymä (perinnöllinen sydämen sähköistä toimintaa häiritsevä oireyhtymä) tai jos suvussasi on esiintynyt Brugadan oireyhtymää, sydämenpysähdyksiä tai äkkikuolemia.

..."

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

"...

Yleisyys **tuntematon:**

• Brugadan oireyhtymän (perinnöllinen sydämen sähköistä toimintaa häiritsevä oireyhtymä) paljastuminen tai paheneminen

..."

Jos nykyinen sanamuoto on tiukempi, se on säilytettävä.

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

Seuraavat haittavaikutukset on lisättävä SOC-luokkaan "Umpieritys":

"...

*Umpieritys: ... **hyperkalsemia** <yleisyys **Hyvin yleinen**> **hyperparatyreoosi, lisäkilpirauhasen adenooma, lisäkilpirauhasen hyperplasia** <yleisyys **tuntematon**>*

..."

Pakkausseloste

Kohta 4. Mahdolliset haittavaikutukset

"...

Hyvin yleinen

- **liian paljon kalsiumia veressä.**

Tuntematon yleisyys:

- **Lisäkilpirauhasen liikatoiminta (tila, jossa lisäkilpirauhaset tuottavat liikaa lisäkilpirauhashormonia, mikä nostaa veren kalsiumpitoisuutta).**
- **Lisäkilpirauhasen suurentunut koko.**
- **Lisäkilpirauhasen adenooma (hyvänlaatuinen kasvain).**

..."

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.5

Yhteisvaikutusta on muutettava seuraavasti:

"...

Topiramaatti

Terveillä vapaaehtoisilla havaittiin vähentynyt (18 % AUC-arvossa) systeeminen altistuminen litiumille samanaikaisen topiramaattihoidon (200 mg päivässä) aikana. Kaksisuuntaista mielialahäiriötä sairastavilla potilailla litiumin farmakokinetiikassa ei tapahtunut muutoksia topiramaattihoidon aikana 200 mg:n päiväannoksella, mutta enintään 600 mg:n päivittäisten topiramaattiannoksien havaittiin lisäävän systeemistä altistumista (26 % AUC-arvossa). Litiumin toksisuudesta on ilmoitettu samanaikaisen topiramaattihoidon yhteydessä. Litiumtasoja on seurattava tiiviisti samanaikaisen topiramaattihoidon aikana.

..."

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Muut lääkevalmisteet ja X

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos käytät:

"...

Topiramaatti (käytetään epilepsian tai migreenin hoitoon)

..."

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.4

Varoitusta olisi muutettava seuraavasti:

"...

Matalampi litiumin ylläpitoannos voi olla aiheellinen potilaille, joille on tehty laihdutusleikkaus. Litiumin toksisuusriskin takia litiumtasoja on seurattava tiiviisti painon stabiiloitumiseen asti.

..."

Pakkausseloste

Kohta 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat X:ää

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos:

"...

Suunnittelet laihdutusleikkausta tai sinulle on tehty laihdutusleikkaus, sillä matalampi litiumannos voi olla aiheellinen. Lääkäri seuraa veren litiumpitoisuutta ja säättää annosta tarvittaessa.

..."

Valmisteyhteenveto

- Kohta 4.8

SOC:n "Iho ja ihonalainen kudokset" alle on lisättävä seuraavat haittavaikutukset esiintymistiheydellä **Tuntematon:**

Yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä (DRESS)

Pakkausseloste

Kohta 4 – Mahdolliset haittavaikutukset

Yleisyys **Tuntematon:**

Laaaja-alainen ihottuma, korkea ruumiinlämpö, kohonneet maksa-arvot, veriarvojen poikkeavuudet (eosinofilia), imusolmukkeiden suureneminen ja muiden elinten oireet

(yleisoireinen eosinofiilinen oireyhtymä, eli DRESS-oireyhtymä tai lääkeyliherkkysoireyhtymä). Jos sinulle kehittyy tällaisia oireita, lopeta <X:n> käyttö ja ota yhteyttä lääkäriisi tai hakeudu lääkärin hoitoon välittömästi.

Liite III

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

Tämän lausunnon toteuttamisaikataulu

CMDh:n lausunnon hyväksyminen:	CMDh:n huhtikuun kokous
Lausunnon liitteiden käännösten toimittaminen kansallisille toimivaltaisille viranomaisille:	9.6.2024
Lausunnon täytäntöönpano jäsenvaltioissa (myyntiluvan haltijan on toimitettava muutoshakemus):	8.8.2024