

Annexe I

Conclusions scientifiques et motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur le(s) PSUR(s) pour le lithium, les conclusions scientifiques sont les suivantes :

Compte tenu des données disponibles sur le « *syndrome de Brugada* » provenant de déclarations spontanées, y compris dans trois cas une relation temporelle étroite, une contestation et/ou une nouvelle provocation positives, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le lithium et le syndrome de Brugada est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du lithium devraient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur l'*hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie, l'adénome parathyroïdien et l'hyperplasie parathyroïdienne dans la littérature et les rapports spontanés, y compris dans certains cas une provocation et/ou une nouvelle provocation positives, et compte tenu d'un mécanisme d'action plausible, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'il existe un lien de causalité entre le lithium et l'hyperparathyroïdie, l'hypercalcémie, l'adénome parathyroïdien et l'hyperthyroïdie. hyperplasie parathyroïdienne* est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du lithium devraient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur l'*interaction médicamenteuse avec le topiramate* dans la littérature, y compris dans trois cas une relation temporelle étroite et une désactivation positive, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'une interaction médicamenteuse entre le lithium et le topiramate est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du lithium devraient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles dans la littérature sur la « *toxicité du lithium après une chirurgie bariatrique* », y compris dans 12 cas une relation temporelle étroite, et compte tenu d'un mécanisme plausible, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le lithium et la toxicité après une chirurgie bariatrique est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du lithium devraient être modifiées en conséquence.

Compte tenu des données disponibles sur la « *réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)* » provenant de déclarations spontanées et de la littérature, y compris une relation temporelle étroite dans six cas, dont deux cas avec une désactivation positive après traitement correctif et une nouvelle provocation positive, l'État membre chef de file du PRAC considère qu'une relation de cause à effet entre le lithium et « la réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques » est au moins une possibilité raisonnable. L'État membre chef de file du PRAC a conclu que les informations sur les produits contenant du lithium devraient être modifiées en conséquence.

Après avoir examiné la recommandation du CCRP, le CMDh est d'accord avec les conclusions générales du CCRP et les motifs de la recommandation.

Motifs de la modification des termes de l'autorisation de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives au lithium, le CMDh est d'avis que le rapport bénéfice/risque du ou des médicaments contenant du lithium est inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit

Le CMDh recommande de modifier les termes de la ou des autorisations de mise sur le marché.

Annexe II

Modifications des informations sur le produit du ou des médicaments autorisés au niveau national

Modifications à inclure dans les sections pertinentes des informations sur les produits
(nouveau texte **souligné et en gras**, texte supprimé biffé)

Résumé des caractéristiques du produit

- Chapitre 4.4

Un avertissement doit être modifié comme suit :

"...

Syndrome de Brugada

Le lithium peut révéler ou aggraver le syndrome de Brugada, une maladie héréditaire des canaux sodiques cardiaques, présentant des anomalies caractéristiques à l'ECG (un bloc de branche droit et une élévation du segment ST dans les dérivations précordiales droites), qui peut entraîner un arrêt cardiaque ou une mort subite. Le lithium ne doit pas être administré chez les patients ayant un syndrome de Brugada connu ou des antécédents familiaux de syndrome de Brugada (voir rubrique 4.3). La prudence est recommandée chez les patients ayant des antécédents familiaux d'arrêt cardiaque ou de mort subite.

..."

- Paragraphe 4.8

L'effet indésirable suivant doit être ajouté sous le SOC Troubles cardiaques dont la **Fréquence indéterminée** :

Syndrome de Brugada (révélation/aggravation)

Notice

Chapitre 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Avertissements et précautions

Parlez-en à votre médecin avant de prendre X

"...

Si vous souffrez d'une maladie appelée syndrome de Brugada (un syndrome héréditaire qui affecte le cœur), si un membre de votre famille souffre du syndrome de Brugada ou si un arrêt cardiaque ou une mort subite est survenu dans votre famille.

..."

Chapitre 4. Effets indésirables possibles

"...

Fréquence **indéterminée** :

• Révélation et/ou aggravation du syndrome de Brugada (un syndrome héréditaire qui affecte le cœur)...

Si la formulation existante est plus stricte, elle devrait être conservée.

Résumé des caractéristiques du produit

- Paragraphe 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous le SOC « *Troubles endocriniens* » :

"...

*Troubles endocriniens : ... **hypercalcémie** <fréquence **très fréquente**>, **hyperparathyroïdisme**, **adénome parathyroïdien**, **hyperplasie parathyroïdienne** <fréquence **indéterminée**>*

..."

Notice

Chapitre 4. Effets indésirables possibles

"...

Très fréquent :

- **trop de calcium dans le sang.**

Fréquence indéterminée :

- **Hyperparathyroïdisme (lorsque les glandes parathyroïdes produisent trop d'hormone parathyroïdienne, ce qui augmente le taux de calcium dans le sang).**
- **Augmentation de la taille des glandes parathyroïdes.**
- **Adénome parathyroïdien (une tumeur non cancéreuse).**

..."

Résumé des caractéristiques du produit

- Chapitre 4.5

Une interaction doit être modifiée comme suit :

"...

Topiramate

Chez des volontaires sains, une diminution (18 % de l'ASC) de l'exposition systémique au lithium a été observée au cours de l'administration concomitante de topiramate 200 mg/jour. Chez des patients présentant un trouble bipolaire, les paramètres pharmacocinétiques du lithium n'ont pas été modifiés au cours du traitement par topiramate aux doses de 200 mg/jour ; cependant, une augmentation de l'exposition systémique (26 % de l'ASC) a été observée après administration de topiramate à des doses allant jusqu'à 600 mg/jour. Des cas de toxicité du lithium ont été signalés lors d'une administration conjointe avec le topiramate. Les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées en cas d'administration concomitante avec le topiramate.

..."

Notice

Chapitre 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Autres médicaments et X

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez :

"...

Topiramate (servant à traiter l'épilepsie ou la migraine)

..."

Résumé des caractéristiques du produit

- Chapitre 4.4

Un avertissement doit être modifié comme suit :

"...

Chez les patients ayant subi une chirurgie bariatrique, une dose d'entretien inférieure de lithium peut être nécessaire. Les concentrations de lithium doivent être étroitement surveillées en raison du risque de toxicité du lithium jusqu'à la stabilisation du poids.

..."

Notice

Chapitre 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre X ?

Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si vous :

"...

Prévoyez, ou avez déjà subi une chirurgie de perte de poids, car une dose inférieure de lithium pourrait être nécessaire. Votre médecin surveillera la concentration de lithium dans votre sang et ajustera votre dose en conséquence.

..."

Résumé des caractéristiques du produit

- Paragraphe 4.8

Les effets indésirables suivants doivent être ajoutés sous le SOC « Affections cutanées et tissulaires sous-cutanées » à une **Fréquence indéterminée** :

Réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS)

Notice

Section 4 – Effets indésirables possibles

Fréquence **indéterminée**:

Éruption cutanée étendue, température corporelle élevée, augmentation des taux d'enzymes hépatiques, anomalies du sang (éosinophilie), hypertrophie des ganglions lymphatiques et atteinte d'autres organes du corps (réaction médicamenteuse avec

éosinophilie et symptômes systémiques, également appelée DRESS ou syndrome d'hypersensibilité médicamenteuse). Si vous remarquez l'un des symptômes suivants, vous devez arrêter de prendre <X> et consulter immédiatement un médecin.

Annexe III

Calendrier de mise en œuvre de ce poste

8 août 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